

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
12. Februar 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/012816 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61P 31/00,  
C07D 245/06, A61K 31/395

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007824

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Juli 2003 (18.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 34 422.1 29. Juli 2002 (29.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-  
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LAMPE, Thomas  
[DE/DE]; Karolingerstrasse 93, 40223 Düsseldorf (DE).  
ADELT, Isabelle [FR/DE]; Am Botanischen Garten  
5, 40225 Düsseldorf (DE). BEYER, Dieter [DE/DE];  
Ottostrasse 27, 42289 Wuppertal (DE). BRUNNER,  
Nina [DE/DE]; Steinhausenstrasse 19, 45147 Essen (DE).  
ENDERMANN, Rainer [DE/DE]; In den Birken 152a,  
42113 Wuppertal (DE). EHLERT, Kerstin [DE/DE];  
Pahlkestrasse 5, 42115 Wuppertal (DE). KROLL,  
Hein-Peter [DE/DE]; Pahlkestr.96, 42115 Wuppertal  
(DE). VON NUSSBAUM, Franz [DE/DE]; Garten-  
strasse 11, 61462 Königstein/Ts. (DE). RADDATZ,  
Siegfried [DE/DE]; Jakob-Böhme-Strasse 21, 51065 Köln  
(DE). RUDOLPH, Joachim [US/US]; 308 North River  
Street, Guilford, CT 06437 (US). SCHIFFER, Guido  
[DE/DE]; Neuer Triebel 91, 42111 Wuppertal (DE).

SCHUMACHER, Andreas [DE/DE]; Am Neubrunnen  
15, 79588 Efringen-Kirchen (DE). CANCHO-GRANDE,  
Yolanda [ES/DE]; Lindenstrasse 28, 40723 Hilden (DE).  
MICHELS, Martin [DE/DE]; Nibelungenstrasse 65,  
42653 Solingen (DE). WEIGAND, Stefan [DE/DE];  
Rückertweg 35, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

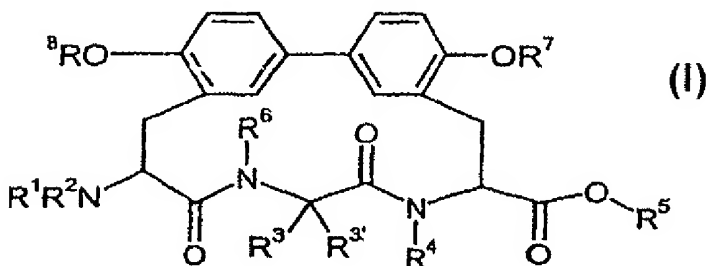
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ANTIBACTERIAL ESTER MACROCYCLES

(54) Bezeichnung: ANTIBAKTERIELLE ESTER-MAKROZYKLEN



(57) Abstract: The invention relates to antibacte-  
rial ester macrocycles of formula (I), methods for  
the production thereof, and the use thereof for pro-  
ducing medicaments used for the treatment and/or  
prophylaxis of diseases, particularly bacterial infec-  
tions.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft  
antibakterielle Ester-Makrozyklen der Formel  
(I) und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre  
Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur  
Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten,

insbesondere von bakteriellen Infektionen. Formula (I):



SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

### Antibakterielle Ester-Makrozyklen

Die Erfindung betrifft antibakterielle Ester-Makrozyklen und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung  
5 und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen.

In US 3,452,136, Dissertation R. U. Meyer, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Dissertation V. Leitenberger, Universität Stuttgart, Deutschland 1991, Synthesis (1992), (10), 1025-30, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 (1992), (1), 123-30, J. Chem.  
10 Soc., Chem. Commun. (1991), (10), 744, Synthesis (1991), (5), 409-13, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1991), (5), 275-7, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1462-8, J. Antibiot. (1985), 38(11), 1453-61, wird der Naturstoff Biphenomycin B ( $R^1$ ,  $R^2$  gleich Wasserstoff,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $R^9$  gleich Wasserstoff,  $R^3$  gleich 3-Amino-2-hydroxy-prop-1-yl und freies Carboxyl statt einer Estergruppe) als antibakteriell  
15 wirksam beschrieben. Teilschritte der Synthese von Biphenomycin B werden in Synlett (2003), 4, 522-525 beschrieben.

Chirality (1995), 7(4), 181-92, J. Antibiot. (1991), 44(6), 674-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7323-7, J. Am. Chem. Soc. (1989), 111(19), 7328-33, J. Org. Chem. (1987), 52(24), 5435-7, Anal. Biochem. (1987), 165(1), 108-13, J. Org. Chem. (1985), 50(8), 1341-2, J. Antibiot. (1993), 46(3), C-2, J. Antibiot. (1993), 46(1), 135-40, Synthesis (1992), (12), 1248-54, Appl. Environ. Microbiol. (1992), 58(12), 3879-8, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1992), (13), 951-3 beschreiben einen strukturell  
20 verwandten Naturstoff, Biphenomycin A, der am Makrozyklus eine weitere Substitution mit einer Hydroxygruppe aufweist.

Die Naturstoffe entsprechen hinsichtlich ihrer Eigenschaften nicht den Anforderungen, die an antibakterielle Arzneimittel gestellt werden. Auf dem Markt sind zwar strukturell andersartige antibakteriell wirkende Mittel vorhanden, es kann aber  
30 regelmäßig zu einer Resistenzentwicklung kommen. Neue Mittel für eine gute und wirksamere Therapie sind daher wünschenswert.

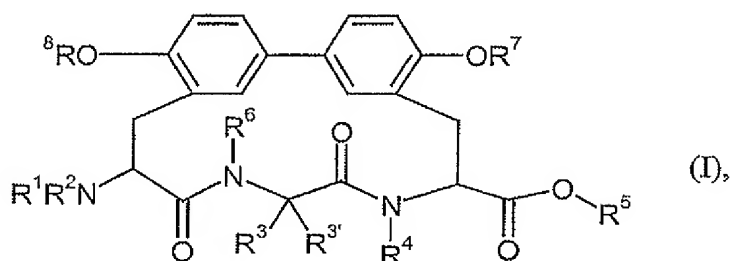
Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, neue und alternative Verbindungen mit gleicher oder verbesserter antibakterieller Wirkung zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen bei Menschen und Tieren zur Verfügung zu stellen.

5

Überraschenderweise wurde gefunden, dass Derivate dieser Naturstoffe, worin die Carboxylgruppe des Naturstoffs gegen eine Estergruppe ausgetauscht wird, antibakteriell wirksam sind.

10

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel



worin

15

$R^1$  gleich Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

20

wobei  $R^1$  ausser Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

25



$R^2$  gleich Wasserstoff oder Alkyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{2-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{2-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino und Dialkylamino,

oder

$R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

$R^3$  gleich Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{3-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{3-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

und worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Hetero-

cyclylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl oder Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

5       $R^{3'}$       gleich Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

$R^4$       gleich Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

10       $R^5$       gleich Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein hydroxyfunktion-gebundener Aminosäurerest ist, wobei  $R^5$  substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, 15      Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

worin Alkylamino und Dialkylamino substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino, 20

$R^6$       gleich Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

25       $R^7$       gleich Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Alkylcarbonyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

$R^8$       gleich Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formel (I') und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) und/oder (I') umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, 5 soweit es sich bei den von Formel (I) und/oder (I') umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der 10 erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, 15 Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Trifluoressigsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher 20 Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, 25 Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, 30 bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

5     Alkyl sowie die Alkylteile in Substituenten wie Alkoxy, Mono- und Dialkylamino, Alkylsulfonyl umfassen lineares und verzweigtes Alkyl, z.B. C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>- und C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl.

10     C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek.- und *tert.*-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl und Hexyl.

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl umfasst Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i-, sek.- und *tert.*-Butyl.

15     Alkylcarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylcarbonyl, Ethylcarbonyl, n-Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl und t-Butylcarbonyl.

20     Alkenyl umfasst lineares und verzweigtes C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-, insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- und C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkenyl, wie z.B. Vinyl, Allyl, Prop-1-en-1-yl, Isopropenyl, But-1-enyl, But-2-enyl, Buta-1.2-dienyl und Buta-1.3-dienyl.

25     Alkynyl umfasst lineares und verzweigtes C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-, insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>- und C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkynyl, wie z.B. Ethinyl, Propargyl (2-Propinyl), 1-Propinyl, But-1-inyl, But-2-inyl.

30     Cycloalkyl umfasst polycyclische gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, nämlich monocyclisches C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-, vorzugsweise C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl wie z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, und polycyclisches Alkyl, d.h. vorzugsweise bicyclisches und tricyclisches, gegebenenfalls spirocyclisches C<sub>7</sub>-C<sub>14</sub>-Alkyl, wie z.B. Bicyclo[2.2.1]-hept-1-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-2-yl, Bicyclo[2.2.1]-hept-7-yl,

- 7 -

Bicyclo[2.2.2]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.1]-oct-2-yl, Bicyclo[3.2.2]-non-2-yl und Adamantyl.

5 Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

10 Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest, insbesondere mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

15 Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert-Butoxycarbonyl.

20 Monoalkylamino (Alkylamino) steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

30 Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 oder 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent. Beispielhaft und vorzugsweise seien

genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-*t*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino.

5 Monoalkylaminocarbonyl (Akylaminocarbonyl) oder Dialkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 oder 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien  
10 genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *t*-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-*t*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

15 Arylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, der über eine Aminocarbonyl-Gruppe verknüpft ist. Bevorzugte Reste sind Phenylaminocarbonyl und Naphthylaminocarbonyl.

20 Alkylcarbonylamino (Acylamino) steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, *n*-Butyramido und Pivaloylamido.

25 Heterocyclyl (Heterocyclus) steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 4 bis 10 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 1 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO<sub>2</sub>. 4- bis 8-gliedriges, insbesondere 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches  
30 Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind N und O bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt

oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Die Heterocyclylreste können über ein Kohlenstoffatom oder ein Heteroatom gebunden sein. Besonders bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Oxetan-3-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Tetrahydrofuran-yl, Tetrahydrothienyl, Pyran-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-2-yl, Piperidin-3-yl, Piperidin-4-yl, Thiopyran-yl, Morpholin-1-yl, Morpholin-2-yl, Morpholin-3-yl, Perhydroazepin-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl. Ein Stickstoff-Heterocyclylring ist dabei ein Heterocyclus, der als Heteroatome nur Stickstoffatome aufweist.

Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuran-yl, Benzothiophen-yl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der vorzugsweise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino und t-Butoxy-carbonylamino.

Carbonyl steht für eine -C(O)-Gruppe. Dementsprechend sind Aryl-carbonyl, Heterocyclyl-carbonyl und Heteroaryl-carbonyl an der Carbonylgruppe mit den entsprechenden Resten substituiert, d.h. Aryl, Heterocyclyl etc.

Sulfonyl steht für eine  $-S(O)_2$ -Gruppe. Dementsprechend sind Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl und Heteroarylsulfonyl an der Sulfonylgruppe mit den entsprechenden Resten substituiert, d.h. Alkyl, Aryl etc.

5     Aminosulfonyl steht für eine  $-S(O)_2NH_2$ -Gruppe. Dementsprechend sind Alkylaminosulfonyl, Dialkylaminosulfonyl, Arylaminosulfonyl, Heterocyclylaminosulfonyl und Heteroarylaminosulfonyl an der Aminogruppe mit den entsprechenden Resten substituiert, d.h. Alkyl, Aryl etc.

10    Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor oder Chlor.

Unter der Seitengruppe einer Aminosäure wird im Rahmen der Erfindung derjenige organische Rest eines  $\alpha$ -Aminosäuremoleküls verstanden, der an das  $\alpha$ -Kohlenstoffatom der Aminosäure gebunden ist. Bevorzugt sind dabei die Reste natürlich vorkommender  $\alpha$ -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende  $\alpha$ -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration.

15

Hierzu zählen beispielsweise Wasserstoff (Glycin), Methyl (Alanin), Propan-2-yl (Valin), 2-Methyl-propan-1-yl (Leucin), 1-Methyl-propan-1-yl (Isoleucin), eine (3-Indolyl)-methylgruppe (Tryptophan), eine Benzylgruppe (Phenylalanin), eine Methylthioethylgruppe (Methionin), Hydroxymethyl (Serin), p-Hydroxybenzyl (Tyrosin), 1-Hydroxy-ethan-1-yl (Threonin), Mercaptomethyl (Cystein), Carbamoylmethyl (Asparagin), Carbamoylethyl (Glutamin), Carboxymethyl (Asparaginsäure), Carboxyethyl (Glutaminsäure), 4-Aminobutan-1-yl (Lysin), 3-Guanidinopropan-1-yl (Arginin), Imidazol-4-ylmethyl (Histidin), 3-Ureidopropan-1-yl (Citrullin), Mercaptoethyl (Homocystein), Hydroxyethyl (Homoserin), 4-Amino-3-hydroxybutan-1-yl (Hydroxylysin), 3-Amino-propan-1-yl (Ornithin), 2-Hydroxy-3-amino-prop-1-yl (Hydroxyornithin).

20

25



Carbonylgebundener Aminosäurerest steht für einen Aminosäurerest, der über die Carbonylgruppe der Aminosäure-Säurefunktion gebunden ist. Bevorzugt sind dabei  $\alpha$ -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende  $\alpha$ -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration, z.B. Glycin, L-Alanin und L-Prolin.

Hydroxyfunktion-gebundener Aminosäurerest steht für einen Aminosäurerest, der über eine Hydroxyfunktion der Aminosäure gebunden ist. Hierzu zählen z.B. Serin (-OCH(NH<sub>2</sub>)COOH) oder Threonin (-OCH(CH<sub>3</sub>)CH(NH<sub>2</sub>)COOH). Bevorzugt sind dabei  $\alpha$ -Aminosäuren in der L- oder in der D-Konfiguration, insbesondere natürlich vorkommende  $\alpha$ -Aminosäuren in der natürlichen L-Konfiguration, z.B. Serin oder Threonin.

Unter Aminoschutzgruppen werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche organischen Reste verstanden, mit denen Aminogruppen vorübergehend gegen den Angriff von Reagenzien geschützt werden können, so dass Reaktionen wie Oxidation, Reduktion, Substitution und Kondensation nur an den gewünschten (ungeschützten) Stellen stattfinden. Sie sind für die Dauer des Schutzes unter allen Bedingungen der durchzuführenden Reaktionen und Reinigungsoperationen stabil und wieder unter milden Bedingungen selektiv und mit hoher Ausbeute abspaltbar (Römpp Lexikon Chemie – Version 2.0, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1999; T. W. Greene, P. G. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley, New York, 1999).

Bevorzugt sind hierbei Oxycarbonylderivative wie Carbamate und insbesondere die folgenden Gruppen: Benzyloxycarbonyl, 4-Brom-benzyloxycarbonyl, 2-Chlor-benzyloxycarbonyl, 3-Chlorbenzyloxycarbonyl, Dichlorbenzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl,

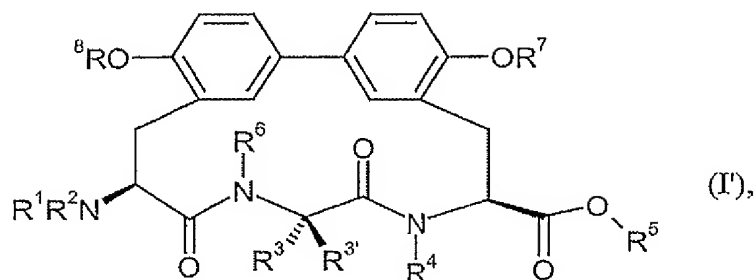
Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert-Butoxycarbonyl, Pentoxycarbonyl, Isopentoxycarbonyl, Hexoxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, Octoxycarbonyl, 2-Ethylhexoxycarbonyl, 2-Iodhexoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl, 2-Chlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Benzhydryloxycarbonyl, Bis-(4-methoxyphenyl)methoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl, 2-(Di-n-butyl-methyl-silyl)ethoxycarbonyl, 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl, 2-(Dimethyl-tert-butylsilyl)ethoxycarbonyl, Methyloxycarbonyl, Vniyloxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Phenoxy carbonyl, Tolyloxycarbonyl, 2,4-Dinitrophenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, 2,4,5-Trichlorphenoxy carbonyl, Naphthylloxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Valeroyl, Isovaleroyl, Butyryl, Ethylthiocarbonyl, Methylthiocarbonyl, Butylthiocarbonyl, tert-Butylthiocarbonyl, Phenylthiocarbonyl, Benzylthiocarbonyl, Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Propylaminocarbonyl, iso-Propylaminocarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2-Iodacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl, 4-Nitrobenzyl, 4-Nitrobenzoyl, Naphthylcarbonyl, Phenoxyacetyl, Adamantylcarbonyl, Dicyclohexylphosphoryl, Diphenylphosphoryl, Dibenzylphosphoryl, Di-(4-nitrobenzyl)-phosphoryl, Phenoxyphenylphosphoryl, Diethylphosphinyl, Diphenylphosphinyl, Phthaloyl, Phthalimido oder Benzyloxymethylen.

Besonders bevorzugt sind *tert*-Butyloxycarbonyl (Boc), 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl (FMOC), Benzyloxycarbonyl (Cbz- / Z-) und Allyloxycarbonyl (Aloc).

Ein Symbol \* an einer Bindung bedeutet ein Chiralitätszentrum.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen, welche der Formel

- 13 -



entsprechen, worin  $R^1$  bis  $R^8$  die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben,

5 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

10  $R^1$  gleich Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

15 wobei  $R^1$  ausser Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

20

$R^2$  gleich Wasserstoff oder Alkyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{2-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{2-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino und Dialkylamino,

25

oder

5  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl und Aminocarbonyl,

10

$R^3$  gleich Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{3-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkyl-  
15 amino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

20

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{3-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

25

und worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl oder Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

30

$R^{3'}$  gleich Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist,

- 15 -

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

5 R<sup>5</sup> gleich Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein hydroxyfunktion-gebundener Aminosäurerest ist, wobei R<sup>5</sup> substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, 10 Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

15 R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist,

und

20 R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

25 R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxycarbonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

wobei R<sup>1</sup> substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>1-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>1-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkyl- 30

- 16 -

amino, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy und Alkoxy,

$R^2$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^3$  gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminopropyl, 2-Hydroxy-3-aminopropyl, 3-Guanidinopropyl, 2-Aminocarbonylethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 4-Aminobutyl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl oder 4-Amino-3-hydroxybutan-1-yl ist,

und worin freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroarylcarbonyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Phenylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclylsulfonyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

$R^{3'}$  gleich Wasserstoff ist,

$R^4$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^5$  gleich Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl oder ein hydroxyfunktion-gebundener Aminosäurerest ist,

wobei für den Fall, dass  $R^5$  gleich Alkyl,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl oder 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl ist, dieses substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino,  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl, Phenyl, 5- bis 6-gliedriges

- 17 -

Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

5 und

wobei für den Fall, dass  $R^5$  gleich Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl ist, dieses substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-3}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-3}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, 5- bis 6-gliedriges Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

15  $R^6$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist

$R^7$  gleich Wasserstoff ist,

und

20

$R^8$  gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

25

$R^1$  gleich Wasserstoff, Alkyl oder Alkylcarbonyl ist,

$R^2$  gleich Wasserstoff ist,

30

$R^3$  gleich Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{3-1}$ , wobei die

Substituenten  $R^{3-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{3-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

und worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl substituiert sein können,

$R^{3'}$  gleich Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

$R^4$  gleich Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

$R^5$  gleich Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl ist, wobei  $R^5$  substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

worin Alkylamino und Dialkylamino substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino,



R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Alkylcarbonyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

5 und

R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff ist.

10 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

R<sup>1</sup> gleich Wasserstoff ist,

R<sup>2</sup> gleich Wasserstoff ist,

15

R<sup>3</sup> gleich Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>3-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

20

worin Cycloalkyl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>3-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>3-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl und Amino,

25

R<sup>3'</sup> gleich Wasserstoff ist,

30

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

5            $R^5$     gleich Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl ist, wobei  $R^5$  substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

10           worin Alkylamino und Dialkylamino substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino,

15            $R^6$     gleich Wasserstoff ist,

$R^7$     gleich Wasserstoff ist,

            und

20

$R^8$     gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

25

$R^1$     gleich Wasserstoff ist,

$R^2$     gleich Wasserstoff ist,

30

$R^3$     gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 1-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 3-Guanidinoprop-1-yl, 2-Aminocarbonyl-

- 21 -

ethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 4-Aminobut-1-yl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Aminoethyl, 4-Amino-3-hydroxybut-1-yl oder (1-Piperidin-3-yl)-methyl ist,

5       $R^{3'}$       gleich Wasserstoff ist,

$R^4$       gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl oder Cyclopropyl ist,

10       $R^5$       gleich Alkyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl ist, wobei  $R^5$  substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

15      worin Alkylamino und Dialkylamino substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und Amino,

20       $R^6$       gleich Wasserstoff ist,

$R^7$       gleich Wasserstoff ist,

und

25       $R^8$       gleich Wasserstoff ist.

Besonders bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

30       $R^1$       gleich Wasserstoff ist,

- 22 -

$R^2$  gleich Wasserstoff ist,

$R^3$  gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist,

5  $R^{3'}$  gleich Wasserstoff ist,

$R^4$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

10  $R^5$  gleich  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl ist, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino, Hydroxy und Carboxyl,

$R^6$  gleich Wasserstoff ist,

15  $R^7$  gleich Wasserstoff ist,

und

20  $R^8$  gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^1$  gleich Wasserstoff ist.

25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^2$  gleich Wasserstoff ist.

30 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^3$  gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^{3'}$  gleich Wasserstoff ist.

5 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^4$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen

10  $R^5$  gleich Alkyl oder  $C_3$ - $C_6$ -Cycloalkyl ist, wobei  $R^5$  substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

15 worin Alkylamino und Dialkylamino substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und Amino.

20 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^5$  gleich  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl ist, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino, Hydroxy und Carboxyl.

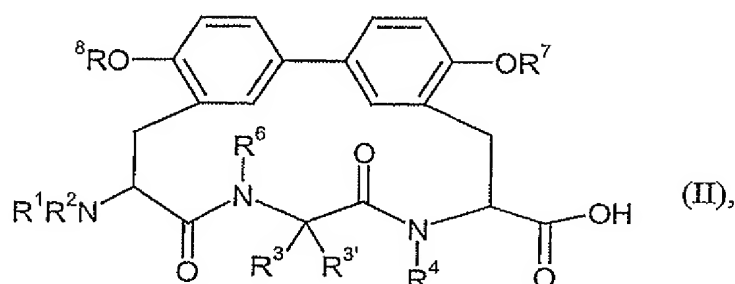
25 Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^6$  gleich Wasserstoff ist.

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^7$  gleich Wasserstoff ist.

30

Bevorzugt im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind auch erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen  $R^8$  gleich Wasserstoff ist.

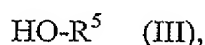
5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) beziehungsweise ihrer Salze, wobei Verbindungen der Formel



10 worin  $R^1$  bis  $R^4$  und  $R^6$  bis  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben, wobei die Verbindungen der Formel (II) gegebenenfalls in aktivierter Form (Acyldonor) vorliegen können,

mit Verbindungen der Formel

15



worin

20  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt werden.

Gegebenenfalls werden vor der Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) reaktive Funktionalitäten (z.B. freie Aminofunktionen oder Hydroxyfunktionen) in Verbindungen der Formel (II) durch Schutzgruppen blockiert. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie.  
 25 Bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen an  $R^1$  (oder  $R^2$ ), oder als Substituenten in

den Resten  $R^3$  und  $R^{3'}$ , insbesondere bevorzugt ist Boc. Reaktive Funktionalitäten in  $R^5$  von Verbindungen der Formel (III) werden bereits geschützt mit in die Synthese eingebracht. Bevorzugt sind säurelabile Schutzgruppen (z.B. Boc) oder hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppen (z.B. Benzyl oder Benzyloxycarbonyl). Nach erfolgter Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I) können die Schutzgruppen durch Entschützungsreaktionen abgespalten werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie. Bevorzugt sind Entschützungsreaktionen unter sauren Bedingungen.

10 Stellt z. B.  $R^2$  in Verbindungen der Formel (I) eine selektiv abspaltbare Schutzgruppe dar, kann nach Entschützung (z.B. nach Hydrogenolyse im Fall  $R^2$  gleich Z) die freigelegte Aminofunktion ( $R^2$  gleich Wasserstoff) mit dem gewünschten Substituenten  $R^2$  funktionalisiert werden.

15 Zur Überführung der Carbonsäurefunktion in Formel (II) in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl- (DIC) und *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol geeignet. Gegebenenfalls erfolgt die Aktivierung in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin.

25 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan, Dimethylformamid und Acetonitril.

- 26 -

Bevorzugt sind Umsetzungen mit Aktivierung durch EDC oder DIC in absolutem Acetonitril, Dimethylformamid oder Dichlormethan bei tiefer Temperatur ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin.

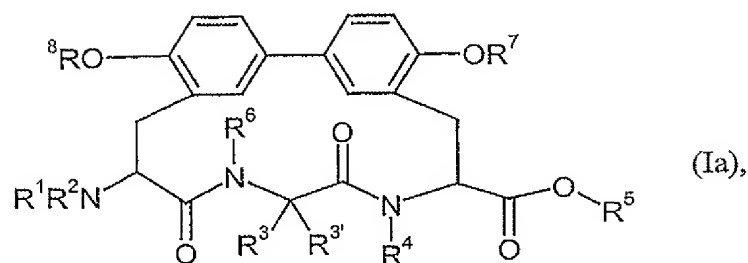
5 Die Erfindung betrifft weiterhin ein alternatives Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) beziehungsweise ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) auch säurekatalysiert umgesetzt werden können. Dazu werden die Verbindungen der Formel (II) mit einem Überschuss wasserfreien Alkohols  $\text{HO-R}^5$ , gegebenenfalls in Gegen-  
10 wart eines inerten Lösungsmittels, versetzt und bei Raumtemperatur oder bis zur Siedetemperatur der Lösung mit einer Säure (vorzugsweise mit einer Mineralsäure) oder säurefreisetzenden Reagentien (z.B. Thionylchlorid) versetzt und zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt.

15 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen.

20 Die Verbindungen der Formel (III) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden,  
25 indem die Esterfunktion in Verbindungen der Formel





worin

5 R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup> und R<sup>6</sup> bis R<sup>8</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

R<sup>5</sup> gleich Benzyl, Alkyl oder Allyl ist,

hydrolysiert werden.

10

Die Esterspaltung erfolgt im Fall von R<sup>5</sup> gleich Benzyl vorzugsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle.

15

Als Lösemittel eignen sich hierbei organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Essigsäure, Gemische von Essigsäure und Wasser oder Alkohole (bevorzugt sind Methanol, Ethanol und Isopropanol), gegebenenfalls in Gegenwart von einem oder mehreren Säureäquivalenten. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Gemische aus Essigsäure, Wasser und Ethanol oder THF.

20

Die Esterspaltung erfolgt im Fall von R<sup>5</sup> gleich Allyl vorzugsweise in Gegenwart von Palladium(0)-Katalysatoren nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie.

25

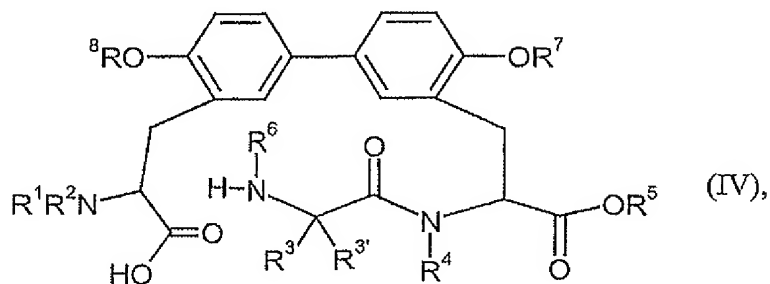
Als Lösemittel eignen sich entgaste (von Sauerstoff befreite) organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart von  
 5 einem oder mehreren Säureäquivalenten.

Alternativ können die Ester ( $R^5$  gleich Benzyl, Alkyl) auch durch basische Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren gespalten werden.

10 Als Basen werden bevorzugt wässriges Lithium- oder Natriumhydroxid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich hierbei organische Lösemittel, die teilweise oder unbegrenzt mit Wasser mischbar sind. Hierzu gehören Alkohole (bevorzugt sind Methanol und Ethanol), Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid. Ebenso ist  
 15 es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Methanol, Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein alternatives Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formeln (I) sowie (Ia) beziehungsweise ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der Formel  
 20



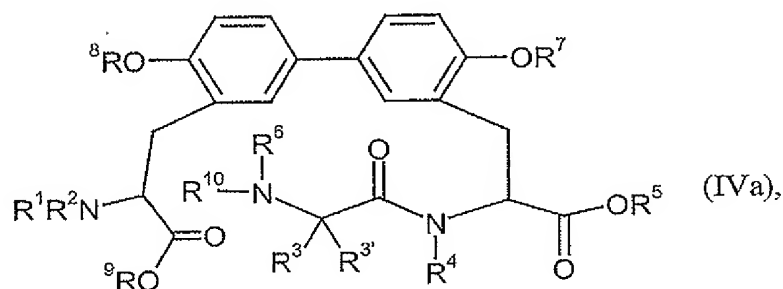
worin

25

$R^1$  bis  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

wobei diese gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen, unter Peptidkuppelungsbedingungen zyklisiert werden.

5 Alternativ kann ein mehrstufiger Prozess erfolgen, bei dem Verbindungen der Formel



worin

10

$R^1$  bis  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

$R^9$  nach Aktivierung gleich Pentafluorphenol ist und

15

$R^{10}$  gleich eine Aminschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

durch Schutzgruppenabspaltung der Aminschutzgruppe (zu  $R^{10}$  gleich Wasserstoff) und anschließende Zyklisierung unter basischen Bedingungen zu Verbindungen der Formel (I) sowie (Ia) umgesetzt werden.

20

Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen

25

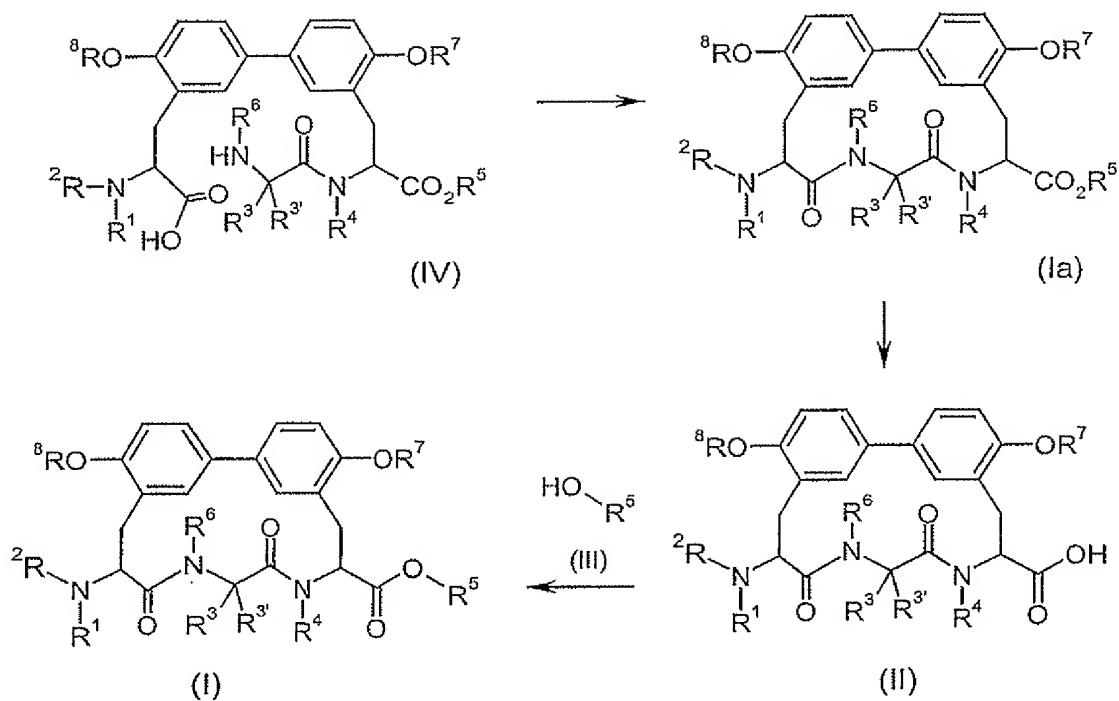
wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methylisoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzo-  
5 triazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzo-  
triazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), oder 2-(2-  
Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU), oder O-(7-  
Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU),  
oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat  
10 (BOP), oder Mischungen aus diesen mit Basen, gegebenenfalls in Gegenwart von 1-  
Hydroxybenzotriazol (HOBt), geeignet.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat,  
oder -hydrogencarbonat, oder bevorzugt organische Basen wie Trialkylamine z.B.  
15 Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin  
oder Diisopropylethylamin.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den  
Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe  
20 wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol,  
Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid oder Acetonitril. Ebenso ist es mög-  
lich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan  
und Dimethylformamid.

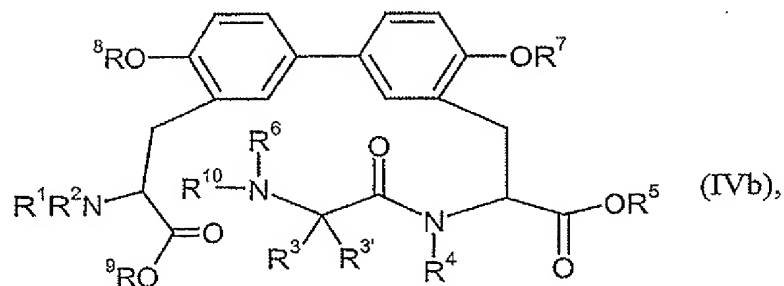
25 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) kann nach  
folgendem Syntheschema erfolgen.

- 31 -



### Schema 1: Synthese der Ausführungsbeispiele

Die Verbindungen der Formel (IV) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

10

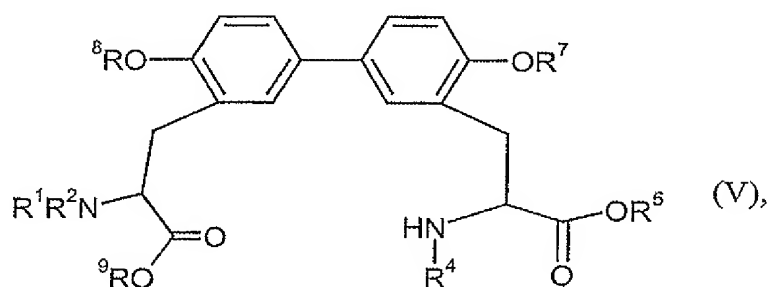
$\text{R}^1$  bis  $\text{R}^8$  und  $\text{R}^{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$\text{R}^9$  gleich eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl, ist,

nach Abspaltung der Schutzgruppe an  $R^{10}$ , mit Fluorid, insbesondere mit Tetrabutylammoniumfluorid, umgesetzt werden.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan und Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Bevorzugte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran und Dimethylformamid.

Die Verbindungen der Formel (IVb) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



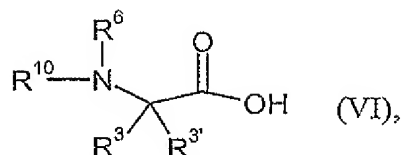
worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^9$  gleich eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl, ist,

mit Verbindungen der Formel (VI)

- 33 -



worin

5  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{3'}$ ,  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^{10}$  die oben angegebene Bedeutung haben,

wobei die Verbindungen gegebenenfalls in aktivierter Form vorliegen können, umgesetzt werden.

10 Zur Überführung der Verbindungen in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) (gegebenenfalls in Gegenwart von Pentafluorphenol (PFP)), *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder

15 Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methylisoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzo-

20 triazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP),

25 oder Mischungen aus diesen mit Basen, gegebenenfalls unter Zusatz von Kupplungsadditiven wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), geeignet.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder bevorzugt organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

5

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es mög-

10

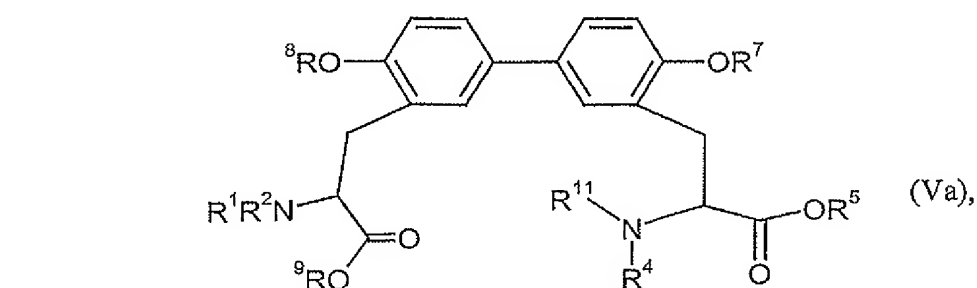
lich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Dimethylformamid.

15

Besonders bevorzugt ist die Umsetzung in Gegenwart von HATU und *N,N*-Diisopropylethylamin.

Die Verbindungen der Formel (VI) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

20



25

worin



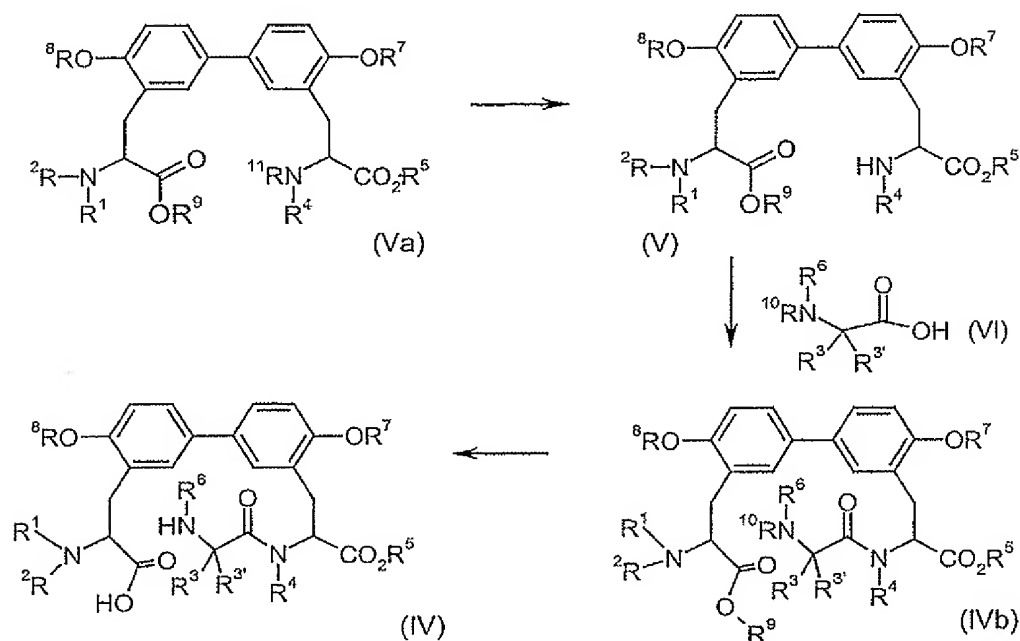
$R^1, R^2, R^4, R^5, R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

$R^9$  gleich eine Silylschutzgruppe ist und

5  $R^{11}$  gleich eine Aminoschutzgruppe, insbesondere Boc, ist,

durch Entschützung an  $R^{11}$  hergestellt werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie, im Falle von  $R^{11}$  gleich Boc bevorzugt mit Chlorwasserstoff in Dioxan.

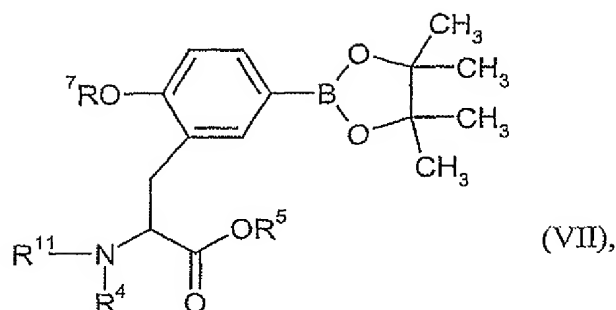
10



## Schema 2: Synthese der Cyclisierungsvorläufer

15 Die Verbindungen der Formel (Va) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel

- 36 -



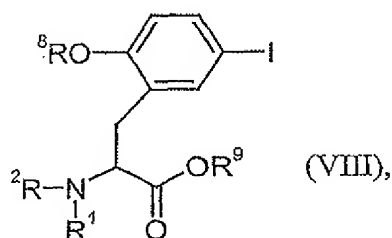
worin

5  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{11}$  gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

mit Verbindungen der Formel

10



worin

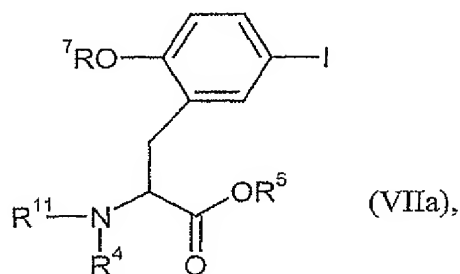
15  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^9$  gleich eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl, ist,

umgesetzt werden. Die Umsetzung, bekannt als Suzuki-Reaktion (*Synlett* 1992, 207-  
 20 210; *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483), erfolgt in Gegenwart von Palladium-  
 Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenyl-  
 phosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid und Cäsiumcarbonat.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Die Verbindungen der Formel (VII) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



worin

$R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{11}$  gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

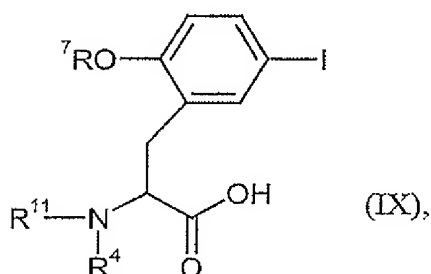
mit Bis(pinacolato)diboron umgesetzt werden. Die Umsetzung, bekannt als spezielle Variante der Suzuki-Reaktion (*J. Org. Chem.* 1995, 7508-7510; *Tetrahedron Lett.*, 1997, 3841-3844), erfolgt in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)-chlorid und von Kaliumacetat.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie

- 38 -

Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

- 5 Die Verbindungen der Formel (VIIa) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



10 worin

$R^4$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{11}$  gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

15

nach Aktivierung der freien Carboxylatfunktion mit Alkoholen  $R^5$ -OH vorzugsweise in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt werden.

20 Zur Überführung der Carbonsäuren in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol geeignet.

25 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe

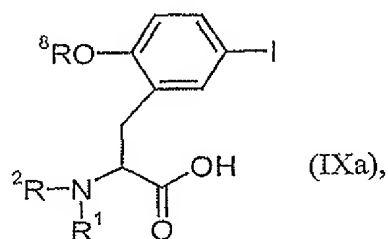
wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Acetonitril.

5

Bevorzugt sind Umsetzungen mit Aktivierung durch EDC oder DIC in absolutem Acetonitril oder Dichlormethan bei tiefer Temperatur ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin.

10

Die Verbindungen der Formel (VIII) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



15

worin

$\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^8$  die oben angegebene Bedeutung haben

20

nach Aktivierung der freien Carboxylatfunktion mit  $\text{R}^9\text{-OH}$  (bevorzugt 2-Tri-methylsilylethanol) in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin umgesetzt werden.

25

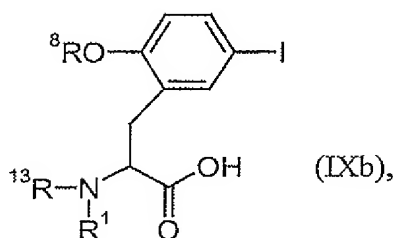
Zur Überführung der Carbonsäuren in die aktivierte Form sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. *N,N'*-Diethyl-, *N,N'*-Dipropyl-, *N,N'*-Diisopropyl-, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, *N*-(3-Dimethylaminoisopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) *N*-Cyclohexylcarbodiimid-*N'*-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol geeignet.

- 40 -

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid. Ebenso ist es  
 5 möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind wasserfreies Dichlormethan und Acetonitril.

Bevorzugt sind Umsetzungen mit Aktivierung durch EDC oder DIC in absolutem Acetonitril oder Dichlormethan bei tiefer Temperatur ( $-10^{\circ}\text{C}$ ) in Gegenwart von 4-  
 10 Dimethylaminopyridin.

Die Carbonsäuren der Formel (IXa) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formel



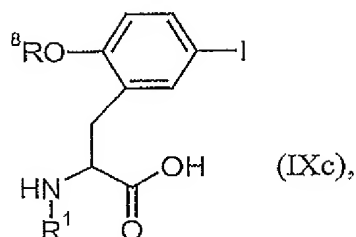
worin

$\text{R}^1$  und  $\text{R}^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$\text{R}^{13}$  gleich eine Aminoschutzgruppe, insbesondere Boc, ist,

in der ersten Stufe an  $\text{R}^{13}$  geschützt werden. Dies geschieht nach Standardverfahren der Schutzgruppenchemie, im Falle von  $\text{R}^{13}$  gleich Boc bevorzugterweise mit  
 25 wasserfreiem Chlorwasserstoff in Dioxan oder mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan in Gegenwart geringer Mengen Wasser. Das erhaltene freie Amin

- 41 -



worin

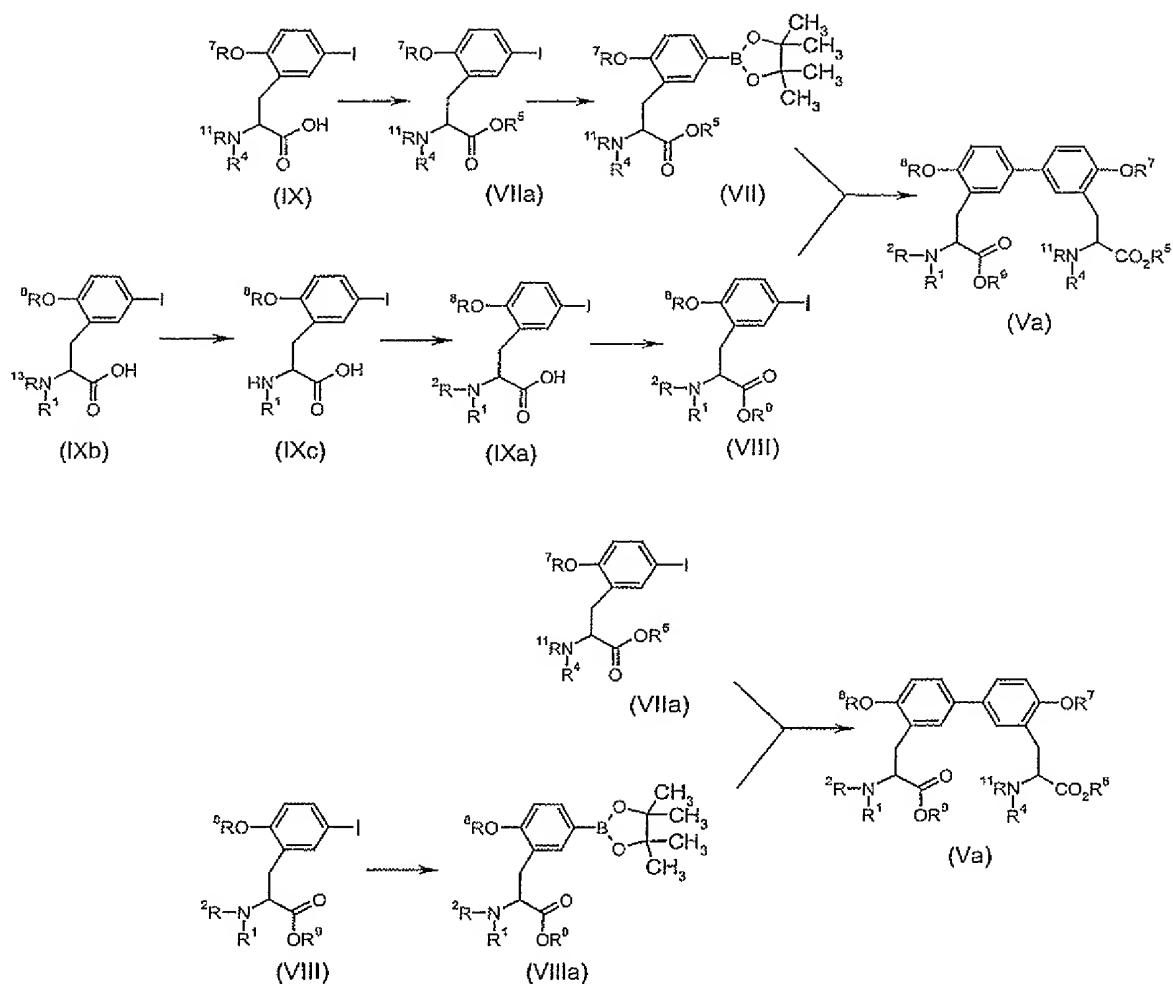
5  $R^1$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

wobei das Amin gegebenenfalls in Form eines Salzes, vorzugsweise Hydrochlorid oder Trifluoracetat, vorliegen kann,

10 wird in der zweiten Stufe mit  $R^2$ -X, worin  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat und X für eine Abgangsgruppe steht, in Gegenwart einer Base in inerten Lösungsmitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C über Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck. Bevorzugt für X sind Mesylat, Tosylat, Succinat  
15 oder Halogen, wobei für Halogen Chlor, Brom oder Iod bevorzugt ist.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, *N*-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

20 Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan oder Trichlormethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton oder Dimethylformamid. Ebenso ist es  
25 möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dichlormethan.



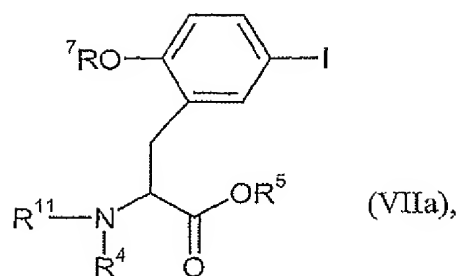
### Schema 3: Synthese von Biphenyl-bisaminosäurederivaten

- 5  $R^2$  kann optional eine Schutzgruppe (z.B. Z, d.h. Benzyloxycarbonyl oder Alloc, d.h. Allyloxycarbonyl) darstellen.

In einem Alternativverfahren können die Verbindungen der Formel (Va) hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel



- 43 -



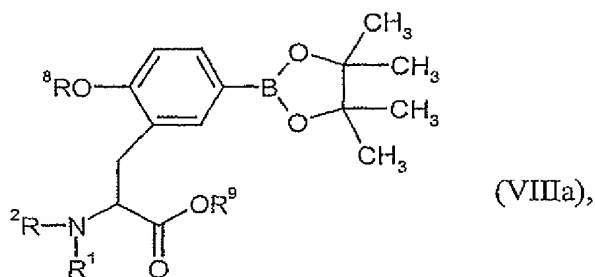
worin

5  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^7$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^{11}$  gleich eine Aminoschutzgruppe (bevorzugt Boc) ist,

mit Verbindungen der Formel

10



worin

15  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$R^9$  gleich eine Silylschutzgruppe, insbesondere 2-(Trimethylsilyl)-ethyl, ist,

umgesetzt werden. Die Umsetzung, bekannt als Suzuki-Reaktion (*Synlett* 1992, 207-

20 210; *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457-2483), erfolgt in Gegenwart von Palladium-

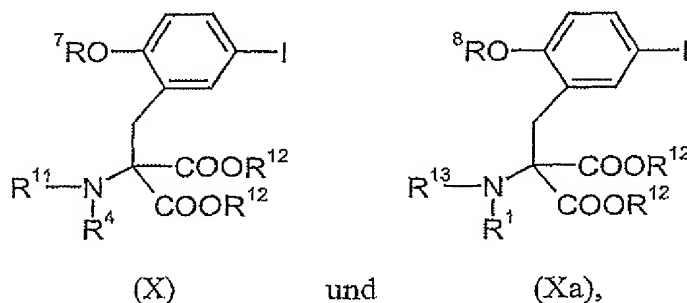
Katalysatoren und einer Base, bevorzugt in Gegenwart von Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid und Caesiumcarbonat.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Die Verbindungen der Formel (VIIIa) können aus den Verbindungen der Formel (VIII) nach dem für die Verbindungen (VII) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die enantiomerenreinen Verbindungen der Formeln (IX) und (IXb) sind bekannt oder können aus racemischen Vorläufern analog bekannten Verfahren wie Kristallisation mit chiralen Aminbasen oder durch Chromatographie an chiralen, stationären Phasen erhalten werden.

Die Verbindungen der Formeln (IX) und (IXb) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln



25      worin

$R^4$  und  $R^7$  und  $R^1$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

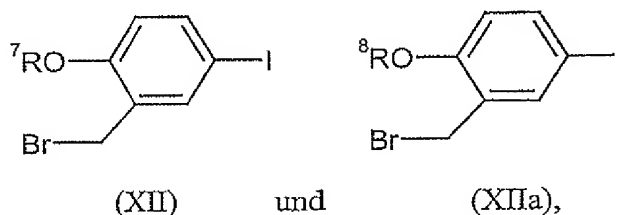
$R^{11}$  und  $R^{13}$  gleich eine Aminoschutzgruppe sind und

$R^{12}$  gleich Alkyl (besonders bevorzugt Ethyl) ist,

5

decarboxyliert werden. Diese Reaktion findet bevorzugt in basischem Medium in einem Wasser-Ethanol-Gemisch statt.

Die Verbindungen der Formel (X) und (Xa) sind bekannt, können analog bekannten  
10 Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln

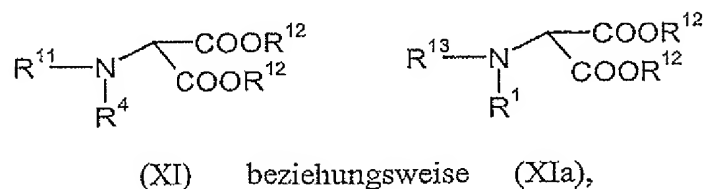


15        worin

$R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formeln

20



worin

25

$R^4$  und  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung haben,

- 46 -

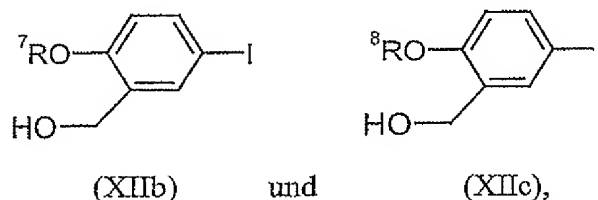
$R^{11}$  und  $R^{13}$  gleich eine Aminoschutzgruppe sind und

$R^{12}$  gleich Alkyl (besonders bevorzugt Ethyl) ist,

5 umgesetzt werden. Diese Reaktion findet bevorzugt mit Alkalialkoholat in niedrigen aliphatischen Alkoholen, besonders mit Natriumethylat in Ethanol statt.

Die Verbindungen der Formeln (XII) und (XIIa) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln

10



worin

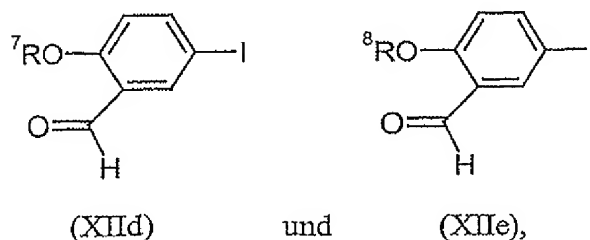
15

$R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Phosphortribromid umgesetzt werden. Bevorzugt findet die Reaktion in Toluol statt.

20

Die Verbindungen der Formeln (XIIb) und (XIIc) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem Verbindungen der Formeln



25

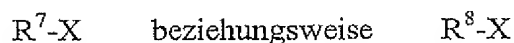
- 47 -

worin

$R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 reduziert werden. Die Reduktion findet bevorzugt mit Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Dichlormethan unter nachfolgender Zugabe einer gesättigten Kaliumnatriumtartrat-Lösung statt.

10 Die Verbindungen der Formeln (XIIId) und (XIIe) sind bekannt, können analog bekannten Verfahren hergestellt werden oder indem 2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd mit Verbindungen der Formeln



15 (XIII) (XIIIa),

worin

$R^7$  und  $R^8$  die oben angegebene Bedeutung haben und

20

- X für eine für eine Abgangsgruppe steht, in inerten Lösungsmitteln umgesetzt werden, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, gegebenenfalls in Gegenwart von Kaliumiodid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.  
25 Bevorzugt für X sind Mesylat, Tosylat oder Halogen, wobei für Halogen Chlor, Brom oder Iod bevorzugt sind.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran  
30 oder 1,2-Dimethoxyethan, oder andere Lösemittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon oder Acetonitril, bevorzugt Tetrahydrofuran,

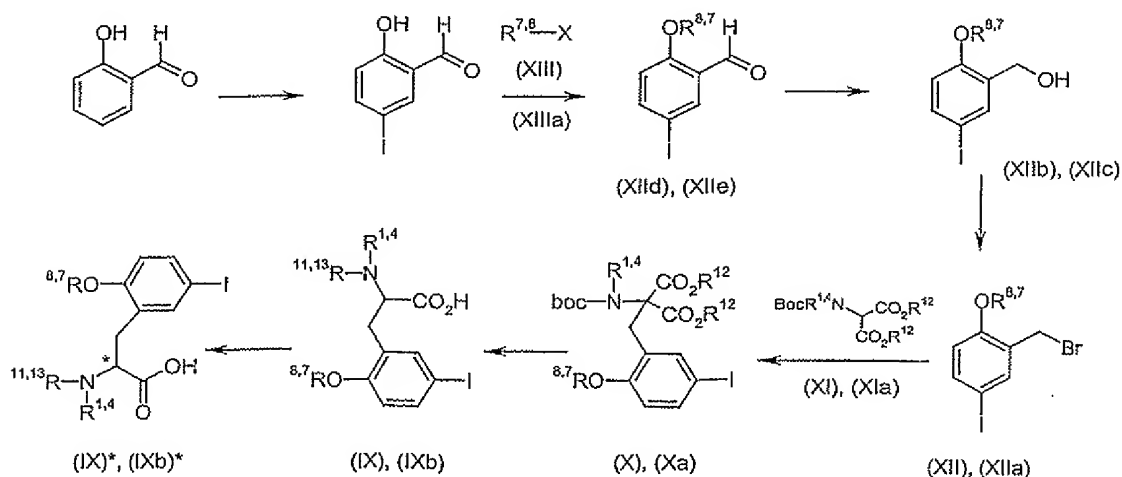
Methylenchlorid, Aceton, 2-Butanon, Acetonitril, Dimethylformamid oder 1,2-Dimethoxyethan. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, tertiäre Aminbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, bevorzugt Kalium-tert.-butylat, Cäsiumcarbonat, DBU, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat. Bevorzugt ist Kaliumcarbonat.

Die Verbindungen der Formeln (XIII) und (XIIIa) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

15

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch folgendes Syntheschema verdeutlicht werden. Hierbei ist der besseren Übersichtlichkeit halber die in der Beschreibung verwendete lateinische Nummerierung beibehalten, das Schema zeigt jedoch teilweise spezielle Ausführungsformen, insbesondere R<sup>12</sup> in (XI) und (XIa) gleich Ethyl und R<sup>11</sup> und R<sup>13</sup> gleich Boc.



**Schema 4: Synthese von Phenylalaninderivaten**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Bevorzugterweise werden dazu Verbindungen der Formel (I) verwendet, die eine maximale Hemmkonzentration (MHK) gegenüber den entsprechenden Bakterien von weniger als 100, insbesondere 50, ganz besonders weniger als 10  $\mu\text{M}$  aufweisen. Ebenso werden bevorzugterweise Verbindungen der Formel (I) verwendet, die einen  $\text{IC}_{50}$ -Wert in den entsprechenden Tests von weniger als 100, insbesondere 50, ganz besonders weniger als 10  $\mu\text{M}$  aufweisen.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Infektionskrankheiten, insbesondere von bakteriellen Infektionen, eingesetzt werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden Erreger verursacht werden:

Gram-positive Kokken, z.B. Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis) und Streptokokken (Strept. agalactiae, Strept. faecalis, Strept. pneumoniae, Strept. pyogenes); gram-negative Kokken (Neisseria gonorrhoeae) sowie gram-negative Stäbchen wie Enterobacteriaceen, z.B. Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Citrobacter (Citrob. freundii, Citrob. diversus), Salmonella und Shigella; ferner Klebsiellen (Klebs. pneumoniae, Klebs. oxytoca), Enterobacter (Ent. aerogenes, Ent. agglomerans), Hafnia, Serratia (Serr. marcescens), Proteus (Pr. mirabilis, Pr. rettgeri, Pr. vulgaris), Providencia, Yersinia, sowie die Gattung Acinetobacter. Darüber

hinaus umfaßt das antibakterielle Spektrum die Gattung *Pseudomonas* (*Ps. aeruginosa*, *Ps. maltophilia*) sowie strikt anaerobe Bakterien wie z.B. *Bacteroides fragilis*, Vertreter der Gattung *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* sowie die Gattung *Clostridium*; ferner Mykoplasmen (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *M. urealyticum*)  
5 sowie Mycobakterien, z.B. *Mycobacterium tuberculosis*.

Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen. Als Krankheiten, die durch die genannten Erreger oder Mischinfektionen verursacht und durch die erfindungsgemäßen topisch anwendbaren  
10 Zubereitungen verhindert, gebessert oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

Infektionskrankheiten beim Menschen wie z. B. septische Infektionen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Hautinfektionen, postoperative Wundinfektionen, Abszesse,  
15 Phlegmone, Wundinfektionen, infizierte Verbrennungen, Brandwunden, Infektionen im Mundbereich, Infektionen nach Zahnoperationen, septische Arthritis, Mastitis, Tonsillitis, Genital-Infektionen und Augeninfektionen.

Außer beim Menschen können bakterielle Infektionen auch bei anderen Spezies  
20 behandelt werden. Beispielhaft seien genannt:

Schwein: Coli-diarrhoe, Enterotoxämie, Sepsis, Dysenterie, Salmonellose, Metritis-Mastitis-Agalaktiae-Syndrom, Mastitis;

25 Wiederkäuer (Rind, Schaf, Ziege): Diarrhoe, Sepsis, Bronchopneumonie, Salmonellose, Pasteurellose, Mykoplasmosen, Genitalinfektionen;

Pferd: Bronchopneumonien, Fohlenlähme, puerperale und postpuerperale Infektionen, Salmonellose;



Hund und Katze: Bronchopneumonie, Diarrhoe, Dermatitis, Otitis, Harnwegsinfekte, Prostatitis;

5 Geflügel (Huhn, Pute, Wachtel, Taube, Ziervögel und andere): Mycoplasmose, E. coli-Infektionen, chronische Luftwegserkrankungen, Salmonellose, Pasteurellose, Psittakose.

10 Ebenso können bakterielle Erkrankungen bei der Aufzucht und Haltung von Nutz- und Zierfischen behandelt werden, wobei sich das antibakterielle Spektrum über die vorher genannten Erreger hinaus auf weitere Erreger wie z.B. Pasteurella, Brucella, Campylobacter, Listeria, Erysipelothris, Corynebakterien, Borellia, Treponema, Nocardia, Rickettsie, Yersinia, erweitert.

15 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Erkrankungen, insbesondere bakterieller Erkrankungen, Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der Formel (I) und Hilfsstoffe sowie die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von bakteriellen Erkrankungen.

20 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der Formel (I).

25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

30 Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal,

sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

5 Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzügen versehene  
10 Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder  
15 unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

20 Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen/-lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder  
25 Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinyl-

30

pyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

- 5 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 5 bis 250 mg/kg Körpergewicht je 24 h zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 h.
- 10 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszu-
- 15 kommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.
- 20 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Verwendete Abkürzungen:**

Aloc	Allyloxycarbonyl
aq.	Wässrig
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Chloroform
CH	Cyclohexan
d	dublett (im <sup>1</sup> H-NMR)
dd	dublett von dublett
DCM	Dichlormethan
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
EtOH	Ethanol
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H <sub>2</sub> O
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie

- 55 -

LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
m	multiplett (im $^1\text{H}$ -NMR)
min	Minute
MS	Massenspektroskopie
MeOH	Methanol
NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTBE	Methyl- <i>tert.</i> -butylether
Pd/C	Palladium/Kohle
proz.	Prozent
q	quartett (im $^1\text{H}$ -NMR)
$R_f$	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
$R_t$	Retentionszeit (bei HPLC)
s	singulett (im $^1\text{H}$ -NMR)
t	triplett (im $^1\text{H}$ -NMR)
TBS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMSE	2-(Trimethylsilyl)-ethyl
TPTU	2-(2-Oxo-1(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat
Z	Benzyloxycarbonyl

### Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC

- 5     **Methode 1 (HPLC):** Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur: 30°C; Fluss: 0.75 ml/min; Eluent A: 0.01 M  $\text{HClO}_4$ , Eluent B: Acetonitril, Gradient:  $\rightarrow$  0.5 min 98%A  $\rightarrow$  4.5 min 10%A  $\rightarrow$  6.5 min 10%A.

- 56 -

**Methode 2 (HPLC):** Säule: Kromasil C18 60\*2 mm, L-R Temperatur: 30°C; Fluss: 0.75 ml/min, Eluent A: 0.01 M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min 90%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

5 **Methode 3 (HPLC):** Säule: Kromasil C18 60\*2 mm, L-R Temperatur: 30°C; Fluss: 0.75 ml/min; Eluent A: 0.005 M HClO<sub>4</sub>, Eluent B: Acetonitril, Gradient: → 0.5 min 98%A → 4.5 min 10%A → 6.5 min 10%A.

10 **Methode 4 (HPLC):** Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm; Säulenofen: 50°C; Fluss: 0.6 ml/min; Eluent A: 0.6 g 30%ige Salzsäure/ 1 Wasser, Eluent B: Acetonitril, Gradient: 0.0 min 90%A → 4.0 min 10%A → 9 min 10%A.

15 **Methode 5 (LC-MS):** Instrument Micromass Quattro LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A → 4 min 90%A → 6 min 90%A

20 **Methode 6 (LC-MS):** Instrument Micromass Platform LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10%A → 4 min 90%A → 6 min 90%A.

25 **Methode 7 (LC-MS):** Instrument Micromass Quattro LCZ; Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%A → 1 min 5%A → 5 min 90%A → 6 min 90%A

30 **Methode 8 (HPLC):** Säule: 250\*4 mm, Kromasil 100, C-18, 5 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 1 ml/min; Eluent: Acetonitril 15% und 0.2 %ige Perchlorsäure 85%; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 9 (LC-MS):** Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 5.0 min 10%B → 6.0 min 10%B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

5

**Methode 10 (LC-MS):** ZMD Waters; Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Temperatur: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%B → 12 min → 100 %B → 15 min 100%B.

10

**Methode 11 (LC-MS):** MAT 900, Finnigan MAT, Bremen; Säule: X-terra 50mm x 2.1 mm, 2.5 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.01 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.01 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10 %B → 15 min → 90 %B → 30 min 90%B.

15

**Methode 12 (LC-MS):** TSQ 7000, Finnigan MAT, Bremen; Säule: Inertsil ODS3 50 mm x 2.1 mm, 3 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 15%B → 15 min → 100%B → 30 min 100%B.

20

**Methode 13 (LC-MS):** 7 Tesla Apex II mit externer Elektrospray-Ionenquelle, Bruker Daltronics; Säule: X-terra C18 50 mm x 2.1 mm, 2.5 µm; Temperatur: 25°C; Fluss: 0.5 ml/min; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5%B → 13 min → 100%B → 15 min 100%B.

25

**Methode 14 (HPLC):** Säule: X-Terra™ der Firma Waters, RP<sub>8</sub>, 5 µm, 3.9×150 mm; Start: 95%A, 5%B; 12 min: 5%A, 95%B. Eluent A: Wasser + 0.01% Trifluoressigsäure; Eluent B: Acetonitril + 0.01 % Trifluoressigsäure; Fluss: 1.2 ml/min.

30

**Methode 15 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 16 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 2.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 2.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 17 (LC-MS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 18 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50x4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 19 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure;



- 59 -

Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

5     **Methode 20 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

10

**Methode 21 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro- RP Mercury 20x4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A (Fluss: 1 ml/min) → 2.5 min 30%A (Fluss: 2 ml/min) → 3.0 min 5%A (Fluss: 2 ml/min) → 4.5 min 5%A (Fluss: 2 ml/min); Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

15

**Methode 22 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 70%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50 °C, Fluss: 0.8 ml/min, UV-Detektion: 210 nm.

20

**Methode 23 (LC-MS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

25

30

- 60 -

**Methode 24 (LC-MS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50x2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 5%B→ 2.0 min 40%B→ 4.5 min 90%B→ 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min→ 4.5 min 0.75 ml 5.5 min→ 5.5 min 1.25 ml; UV-Detektion: 210 nm.

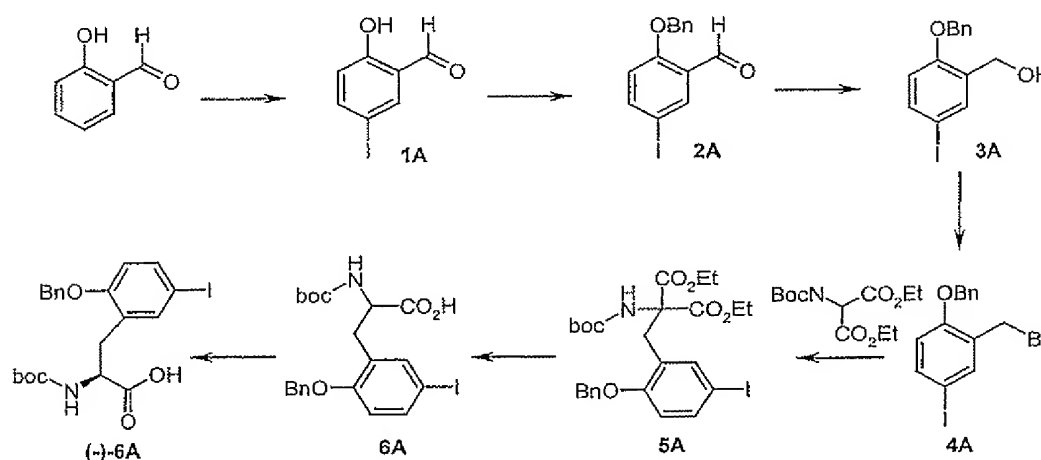
**Methode 25 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub>/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5min 2%B, 4.5 min 90%B, 15 min 90%B; Fluß: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

- 61 -

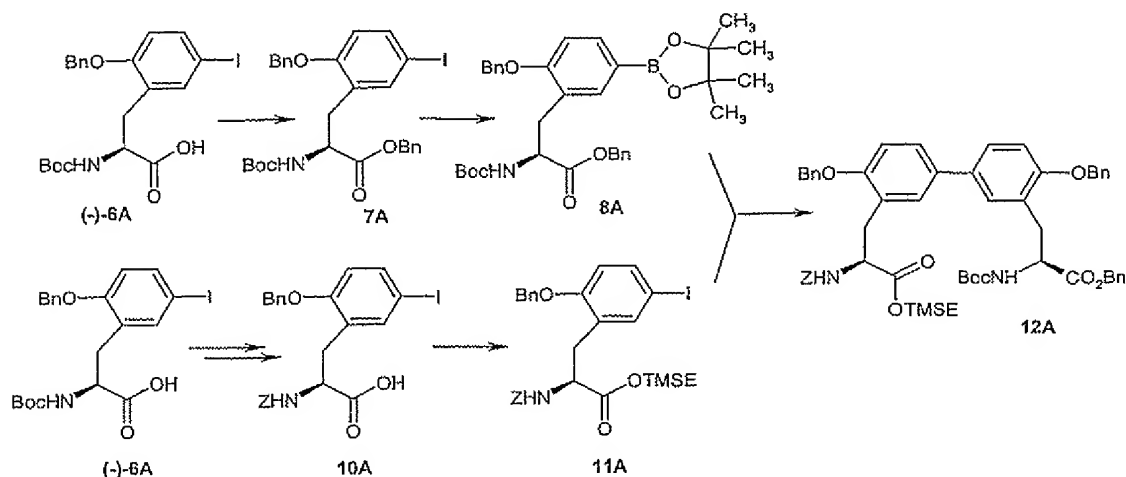
Chemische Synthese der Beispiele

## Synthese der Ausgangsverbindungen:

- 5      Synthese von substituierten Phenylalaninderivaten am Beispiel von (-)-3-(2-Benzyloxy-5-iodophenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [(-)-6A]



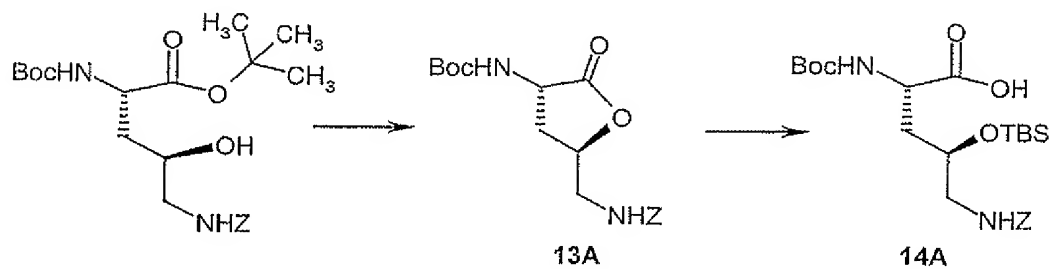
- 10      Synthese von geschützten Biphenyl-bisaminosäuren am Beispiel von 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonyl-amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2(*S*)-trimethylsilanyl-ethylester (12A)



- 62 -

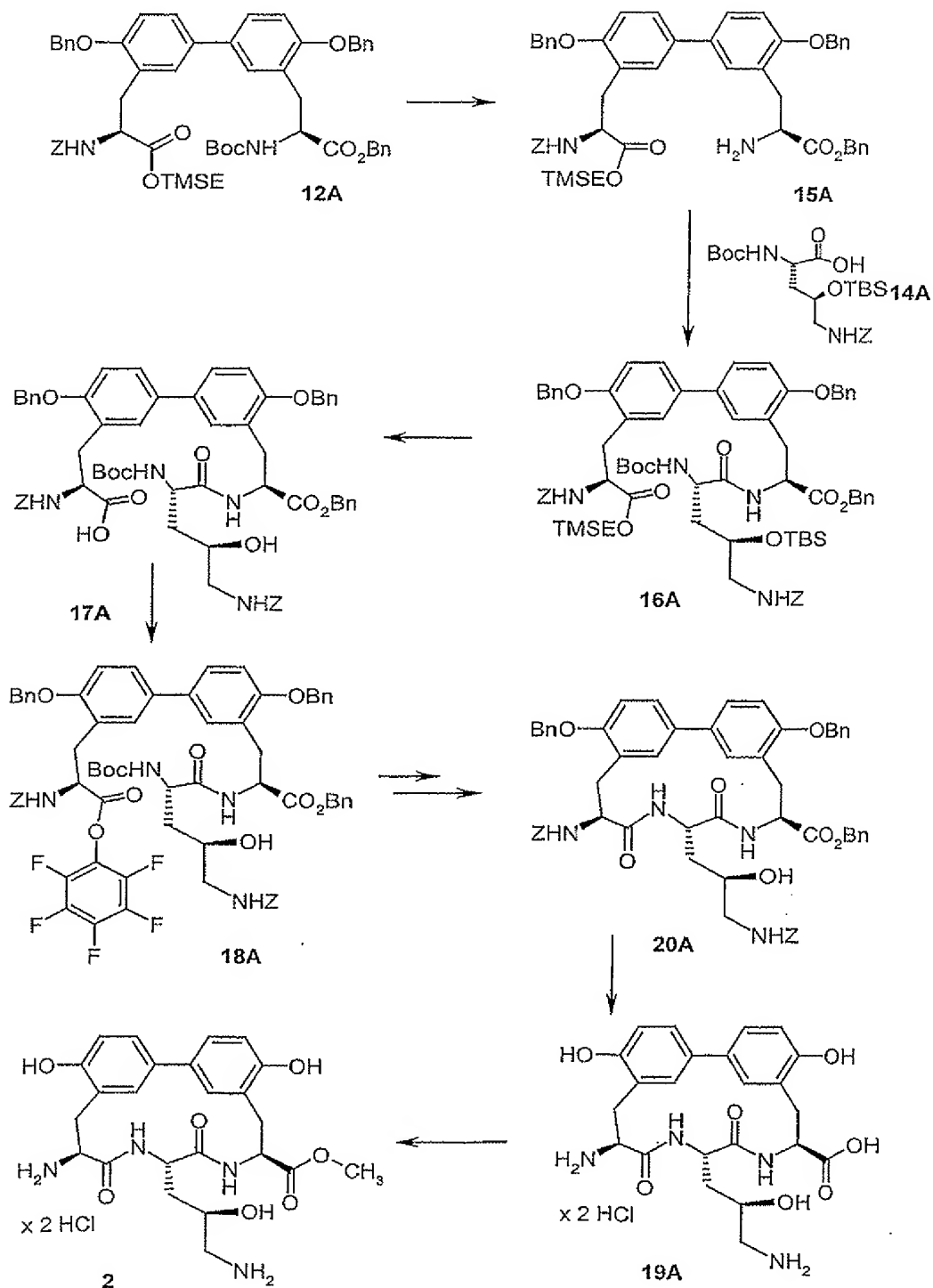
Synthese geschützter Hydroxyornithinderivate am Beispiel von 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pentansäure (14A)

5



- 63 -

## Synthese der Ausführungsbeispiele 1 und 2:

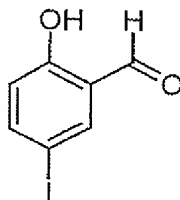


## Ausgangsverbindungen und Ausführungsbeispiele

### Beispiel 1A

#### 2-Hydroxy-5-iod-benzaldehyd

5



10 Zu einer Lösung von 188 g (1.54 mol) Salicylaldehyd in 1 l wasserfreiem Dichlormethan in einem ausgeheizten Kolben wird eine Lösung von 250 g (1.54 mol) Iodchlorid in 600 ml wasserfreiem Dichlormethan unter Argon über 2 h zugetropft. Nach 3 Tagen Rühren bei RT wird eine gesättigte wässrige Natriumsulfit-Lösung unter kräftigem Rühren hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, einmal mit Wasser und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand

15 aus Essigsäureethylester umkristallisiert. Man erhält 216 g (57% d. Th.) des Produktes.

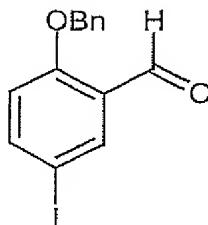
LC-MS (ESI, Methode 10):  $m/z = 246$  (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.7$  (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 9.83 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

20

### Beispiel 2A

#### 2-Benzoyloxy-5-iodbenzaldehyd



- 65 -

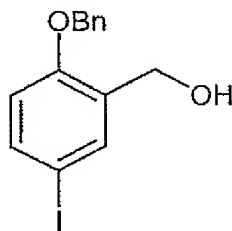
Zu einer Lösung von 100 g (0.40 mol) 2-Hydroxy-5-iodbenzaldehyd (Beispiel 1A) in 1.5 l Dimethylformamid werden 67.2 g (0.48 mol) Kaliumcarbonat und nach wenigen Minuten 51 ml (0.44 mol) Benzylchlorid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h bei 120°C unter Rückfluss gerührt. Nach weiteren 24 h Rühren bei RT und Zugabe von 1.5 l Wasser kristallisiert ein Feststoff aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Der Feststoff wird aus 230 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält 122.9 g (90% d. Th.) des Produktes.

LC-MS (ESI, Methode 10):  $m/z = 338 (M+H)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.18$  (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.33-7.45 (m, 5H), 7.78 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 10.4 (s, 1H).

### Beispiel 3A

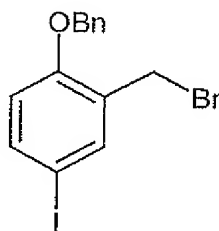
#### **(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-methanol**



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 33.98 g (100.5 mmol) 2-Benzyloxy-5-iodbenzaldehyd (Beispiel 2A) in 200 ml Dichlormethan werden 100 ml einer 1 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Dichlormethan zugegeben. Nach 2 h Rühren bei 0°C wird unter Kühlung eine gesättigte Kaliumnatriumtartrat-Lösung hinzugegeben (stark exotherme Reaktion) und das Reaktionsgemisch 2 h weiter gerührt. Nach Abtrennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft. Man erhält 31.8 g (93% d. Th.) des Produktes.

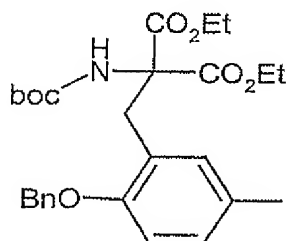
- 66 -

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.17 (t, 1H), 4.68 (d, 2H), 5.1 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.32-7.42 (m, 5H), 7.54 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H).

**Beispiel 4A**5 **1-Benzzyloxy-2-brommethyl-4-iodbenzol**

10 Zu einer Lösung von 35 g (103 mmol) (2-Benzzyloxy-5-iod-phenyl)-methanol (Beispiel 3A) in 350 ml Toluol werden bei 40°C 3.3 ml (35 mmol) Phosphortribromid hinzuge tropft. Innerhalb von 15 min wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 100°C erhöht und weitere 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlung werden die beiden Phasen getrennt. Die organische Phase wird zweimal mit destilliertem Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-  
15 Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Die Ausbeute beträgt 41 g (99% d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 4.45 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 7.30 (m, 8H).

**Beispiel 5A**20 **2-(2-Benzzyloxy-5-iod-benzyl)-2-tert-butoxycarbonylamino-malonsäure-diethylester**



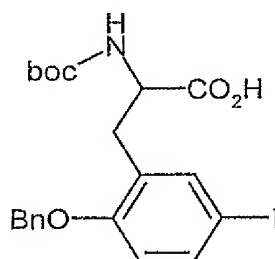
- 67 -

Zu einer Lösung von 28 g (101.7 mmol) 2-[*N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]malonsäure-diethylester und 7.9 ml (101.7 mmol) Natriumethylat in 300 ml Ethanol werden 41 g (101.7 mmol) von 1-Benzyl-2-brommethyl-4-iodbenzol (Beispiel 4A) hinzugegeben. Nach 3 h Rühren bei RT saugt man das ausgefallene Produkt ab. Nach Trocknung im Vakuum werden 55 g (90% d. Th.) Produkt isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.12 (t, 6 H), 1.46 (s, 9H), 3.68 (s, 2H), 3.8-3.9 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 2H), 5.0 (s, 2H), 5.7 (s, 1H), 6.58 (d, 1H), 7.28-7.4 (m, 6H), 7.4 (dd, 1H).

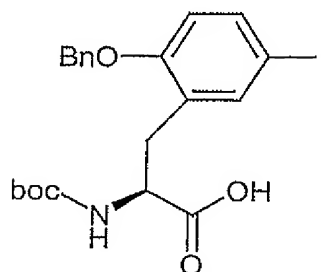
### Beispiel 6A

(+/-)-3-(2-Benzyl-5-iod-phenyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure



Zu einer Suspension von 58 g (97 mmol) 2-(2-Benzyl-5-iod-benzyl)-2-*tert*-butoxycarbonylamino-malonsäurediethylester (Beispiel 5A) in 800 ml eines Gemisches von Ethanol und Wasser (7:3) werden 400 ml 1 N Natronlauge hinzugegeben. Nach 3 h unter Rückfluss wird der pH-Wert der Reaktionsmischung nach Abkühlung auf Raumtemperatur mit konz. Salzsäure auf ca. pH 2 eingestellt. Die Reaktionsmischung wird eingedampft. Der Rückstand wird in MTBE und Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Trocknung im Vakuum erhält man 47 g (97% d. Th.) des Produkts.

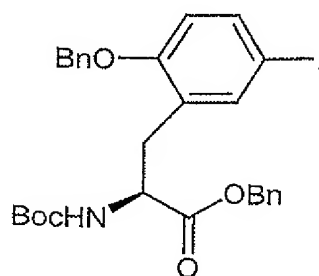
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.32 (s, 9H), 2.68 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.88 (d, 1 H), 7.08 (d, 1H), 7.30-7.40 (m, 3 H), 7.45-7.55 (m, 3 H).

**Beispiel (-)-6A****3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure**

5

Das Racemat aus Beispiel 6A [(+/-)-3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure] wird an einer chiralen stationären Kieselgelphase, basierend auf dem Selektor aus Poly(*N*-Methacryloyl-L-Leucin-dicyclopropylmethylamid), mit einem Gemisch aus *i*-Hexan/Ethylacetat als Elutionsmittel getrennt. Das zuerst eluierte Enantiomer (98.9% ee) ist in Dichlormethan rechtsdrehend ( $[\alpha]_D^{21}$ : + 3.0°,  $c = 0.54$ , Dichlormethan) und entspricht dem (*R*)-Enantiomer Beispiel (+)-6A, wie durch Einkristallröntgenstrukturanalyse bestimmt wurde. Die Reinheit des zweiten, linksdrehenden Enantiomers Beispiel (-)-6A, d.h. des (*S*)-Enantiomers, beträgt > 99% ee.

15

**Beispiel 7A****3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure benzyloxyester**

20

- 69 -

Unter Argon werden 10 g (20.11 mmol) (-)-3-(2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäure [Beispiel (-)-6A] in 200 ml Acetonitril gelöst. Dazu werden 246 mg (2.01 mmol) 4-Dimethylaminopyridin und 4.16 ml (40.22 mmol) Benzylalkohol hinzugefügt. Die Mischung wird auf -10°C abgekühlt und mit 4.63 g (24.13 mmol) EDC versetzt. Man lässt alles langsam auf RT kommen und rührt über Nacht. Nach ca. 16 h wird das Gemisch im Vakuum einrotiert und der Rückstand säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Ausbeute: 10.65 g (88% d. Th.).

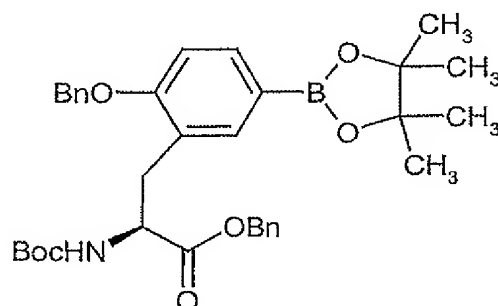
HPLC (Methode 3):  $R_t = 6.03$  min; LC-MS (Methode 9):  $R_t = 4.70$  min

MS (DCI):  $m/z = 605$  ( $M + NH_4$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.38$  (s, 9H), 2.97 (dd, 1H), 3.12 (dd, 1H), 4.50-4.70 (m, 1H), 5.00-5.10 (m, 4H), 5.22 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.28-7.36 (m, 7H), 7.37-7.52 (m, 5H).

### Beispiel 8A

3-[2-Benzoyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester



Zu einer Lösung von 10.30 g (17.53 mol) 3-(2-Benzoyloxy-5-iod-phenyl)-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 7A) in 70 ml DMSO werden 5.15 g (52.60 mmol) Kaliumacetat zugegeben. Die Mischung wird deoxygeniert, indem durch die kräftig gerührte Lösung 15 min lang Argon durchgeleitet wird. Dann werden 5.17 g (20.16 mmol) Bis(pinacolato)diboran und 515 mg (0.70 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid zugegeben. Unter

- 70 -

leichtem Argonstrom wird nun auf 80°C erhitzt und nach 6 h wieder abgekühlt. Die Mischung wird säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Dichlormethan) gereinigt. Vorhandene Reste an DMSO werden per Kugelrohrdestillation abgetrennt. Der Rückstand wird erneut säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan:Ethylacetat 4:1) gereinigt.

Ausbeute: 8.15 g (79% d. Th.).

HPLC (Methode 3):  $R_t = 6.26$  min.

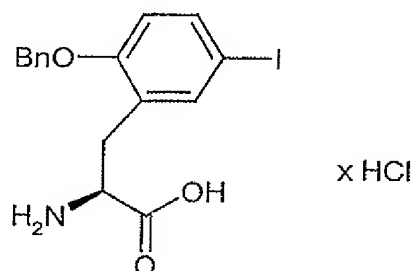
LC-MS (Methode 6):  $R_t = 5.93$  und 6.09 min.

MS (EI):  $m/z = 588$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.26$  (s, 6H), 1.33 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 2.91-3.10 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 1H), 4.49-4.68 (m, 1H), 5.05 (dd, 2H), 5.11 (dd, 2H), 5.30 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.27-7.37 (m, 7H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.67 (dd, 1H).

#### Beispiel 9A

#### 2(S)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure Hydrochlorid



12 g (24.13 mmol) 3-(2-Benzyloxy-5-iod-phenyl)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-propionsäure [Beispiel (-)-6A] werden unter Argon in 60 ml 4 M Salzsäure-Lösung in Dioxan gegeben und 2 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 10.47 g (100 % d. Th.).

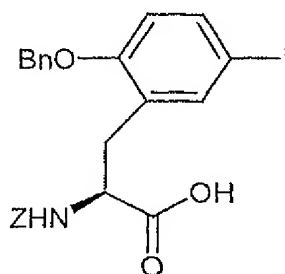
HPLC (Methode 3):  $R_t = 4.10$  min.

MS (EI):  $m/z = 398$  ( $M+H-HCl$ )<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.17-3.31 (m, 1H), 3.33-3.47 (m, 1H), 4.22 (t, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.69 (d, 1 H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.66 (br.s, 2H).

5 **Beispiel 10A**

**2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure**



10 Eine Lösung aus 10.46 g (24.13 mmol) 2(S)-Amino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure Hydrochlorid (Beispiel 9A) in DMF wird mit 9.25 ml (53.09 mol) *N,N*-Diisopropylethylamin versetzt. Dazu gibt man 6.615 g (26.54 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyl)succinimid (Z-OSuc) zu. Die resultierende Lösung wird über Nacht gerührt und dann im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird  
15 in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.1 N Salzsäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeeengt. Die Mischung wird durch Säulenchromatographie an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt. Ausbeute: 8.30 g (65% d. Th.).

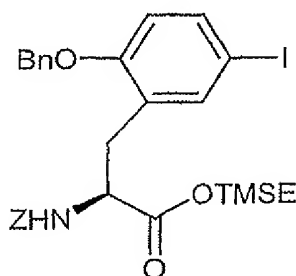
20 HPLC (Methode 3):  $R_t$  = 5.01 min.

MS (EI):  $m/z$  = 532 ( $M+H$ ) $^+$ .

$^1\text{H}$ -NMR (200 MHz, DMSO):  $\delta$  = 3.14-3.3 (m, 2 H), 4.25-4.45 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.88 (d, 1 H), 7.20-7.56 (m, 12 H), 7.62 (d, 1 H), 12.73 (br.s, 1H).

**Beispiel 11A**

**2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester**



5

8.35 g (15.7 mmol) 2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure (Beispiel 10A) werden in 150 ml THF vorgelegt und mit 2.14 g (18.07 mmol) 2-Trimethylsilylethanol und 250 mg (2.04 mmol) 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Die Mischung wird auf 0° abgekühlt und mit 2.38 g (2.95 ml, 18.86 mmol) *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid, gelöst in 40 ml THF, versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt und zur Aufarbeitung im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und jeweils zweimal mit 0.1 N Salzsäurelösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeengt. Die Mischung wird säulenchromatographisch (Silicagel, Laufmittel: Cyclohexan/Diethylether 9:1 bis 8:2) gereinigt.

15

Ausbeute: 8.2 g (83% d. Th.).

HPLC (Methode 3):  $R_t = 6.42$  min

20

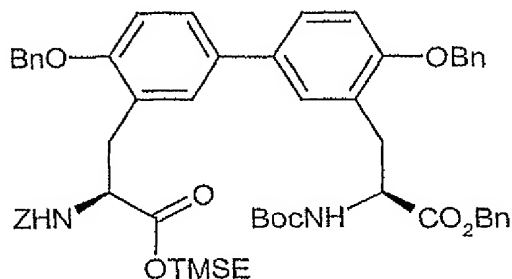
MS (EI):  $m/z = 532$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.01$  (s, 9H), 0.88 (t, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.13 (dd, 1H), 4.04-4.17 (m, 2H), 4.51-4.62 (m, 1H), 4.95-5.05 (m, 4H), 5.44 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.25-7.33 (m, 7 H), 7.37 (dd, 4H), 7.45 (dd, 1H).

**Beispiel 12A**

**2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-*tert*-butoxycarbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester**

5

**Methode A:**

Zu einer Lösung von 0.316 g (0.5 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A) in 2.5 ml entgastem DMF werden unter Argon bei RT 45.8 mg (0.05 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid (PdCl<sub>2</sub>(dppf)) und 0.325 g (1.0 mmol) Cäsiumcarbonat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erhitzt. Innerhalb von 30 min wird eine Lösung von 0.294 g (0.5 mmol) 3-[2-Benzyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 8A) in 2.5 ml entgastem DMF zutropft. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 40°C und weitere 2 h bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (30/1) gereinigt. Man erhält 0.320 g (66% d. Th.) des Produktes.

**Methode B:**

Eine Lösung von 6.99 g (11.06 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-(2-benzyloxy-5-iod-phenyl)-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester (Beispiel 11A) und 6.50 g (11.06 mmol) 3-[2-Benzyloxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-

yl)-phenyl]-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-propionsäurebenzylester (Beispiel 8A) in 40 ml DMF wird entgast, indem Argon durchgeleitet wird (ca. 30 min). Anschließend gibt man 812 mg (1.11 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocenpalladium(II)chlorid (PdCl<sub>2</sub>(dppf)) und 7.21 g (22.13 mmol) Cäsiumcarbonat dazu. Das Reaktionsgemisch wird mit Argon leicht überströmt und für 2.5 h auf 80°C erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und säulenchromatographisch an Silicagel (Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 7:3) gereinigt. Vor der kompletten Einengung zur Trockne wird die Mischung mit Diisopropylether versetzt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.54 g (61% d. Th.).

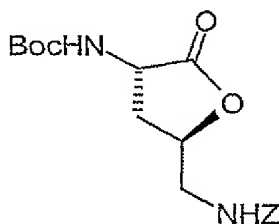
HPLC (Methode 3): R<sub>t</sub> = 7.65 min

MS (EI): m/z = 987 (M+Na), 965 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.00 (s, 9H), 0.90 (t, 2H), 1.37 (s, 9H), 3.02-3.35 (m, 4H), 4.06-4.25 (m, 2H), 4.55-4.73 (m, 2H), 4.98-5.18 (m, 8H), 5.40 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 7.19-7.39 (m, 20H), 7.42-7.53 (m, 4H).

### Beispiel 13A

#### *N*<sup>a</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*<sup>c</sup>(benzyloxycarbonyl)-(2*S*,4*R*)-hydroxyornithin-lacton



Eine Lösung von 7.60 g (17.3 mmol) 5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentansäure-*tert*-butylester (Darstellung beschrieben in *Org. Lett.*, 2001, 3, 20, 3153-3155) in 516 ml Dichlormethan und 516 ml Trifluoressigsäure wird 2 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt wird in 2.6 l wasserfreiem Methanol gelöst, und unter Rühren bei 0°C werden 6.3 g (28.8 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat und 7.3 ml



- 75 -

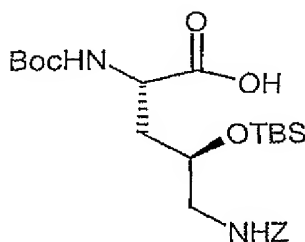
(52.43 mmol) Triethylamin hinzugegeben. Nach 15 h wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in 1 l Essigsäureethylester aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase zweimal mit einer 5%-igen Zitronensäure-Lösung, zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Kieselgelchromatographie mit Toluol/Aceton (5/1) gereinigt. Man erhält 4.92 g (78% d. Th.) des Produktes.

LC-HR-FT-ICR-MS (Methode13): ber. für  $C_{18}H_{28}N_3O_6$  ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup> 382.19726  
gef. 382.19703.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.45 (s, 9H), 2.3-2.4 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.7-4.8 (m, 1H), 5.0-5.15 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 5H).

#### Beispiel 14A

**5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pentansäure**



Methode A:

Zu einer Lösung von 0.73 g (2 mmol) *N*<sup>a</sup>-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*<sup>c</sup>-(benzyloxycarbonyl)-(2*S*,4*R*)-hydroxyornithinlacton (13A) in 50 ml 1,4-Dioxan werden bei 0°C 2 ml 1 M Natronlauge hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h gerührt und dann eingedampft. Der Rückstand wird in 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Zu dieser Lösung werden 1.12 ml (8 mmol) Triethylamin hinzugegeben und nach einer kurzen Zeit 1.38 ml (6 mmol) Trifluormethansulfonsäure-*tert*-butyl-dimethylsilylester zuge-  
tropft. Nach 3 h Rühren bei RT wird das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan ver-  
dünnt. Die organische Phase wird mit 1 N Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen,

über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird in 7.4 ml 1,4-Dioxan gelöst und mit 36.2 ml 0.1 N Natronlauge versetzt. Nach 3 h Rühren bei RT wird die Reaktionslösung eingedampft und der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 0.90 g (90% d. Th.) des Produktes.

#### Methode B:

Eine Lösung von 14.0 g (38 mmol) 2(*S*)-tert-Butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-5-nitro-pentansäure-benzylester in 840 ml Ethanol/Wasser 9/1 wird mit 1.96 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und unter Normaldruck 24 h bei RT hydriert. Es wird über Kieselgur filtriert, und das Filtrat wird mit 14.7 g (114 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Anschließend werden 11.4 g (45.6 mmol) *N*-(Benzyloxycarbonyloxy)-succinimid hinzugegeben, und es wird 4 h bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und zweimal mit 0.1 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 14.7 g (114 mmol) Diisopropylamin alkalisch gestellt. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, mit 30.1 g (114 mmol) Trifluormethansulfonsäure-dimethyl-tert-butylsilylester versetzt und bei RT 2.5 h gerührt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird in 50 ml Dioxan gelöst, mit 200 ml 0.1N Natronlauge versetzt und 3 h bei RT gerührt. Es wird mehrmals mit Essigsäureethylester extrahiert, die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan/Ethanol 20/1, 9/1). Man erhält 8.11 g (43% d. Th.) des Produkts.

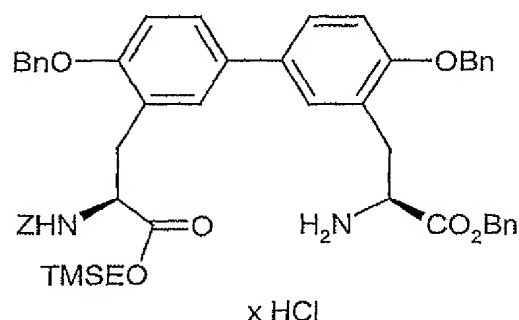
MS (ESI):  $m/z = 497 (M+H)^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 0.00$  (s, 6H), 0.99 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 1.59 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.75-3.15 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.96 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.30 (m, 5H), 12.37 (br. s, 1H).

**Beispiel 15A**

**3-[3'-(2(*S*)-Amino-2-benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-  
2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester  
Hydrochlorid**

5



Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 2.65 g (2.75 mmol) 2(*S*)-Benzyloxy-carbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-*tert*-butoxy-carbonylamino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester  
(Beispiel 12A) in 50 ml wasserfreiem Dioxan werden 50 ml einer 4 M Salzsäure-Dioxan-Lösung über ca. 20 min hinzugegeben. Nach 3 h Rühren wird die Reaktions-lösung eingedampft und im Hochvakuum getrocknet.

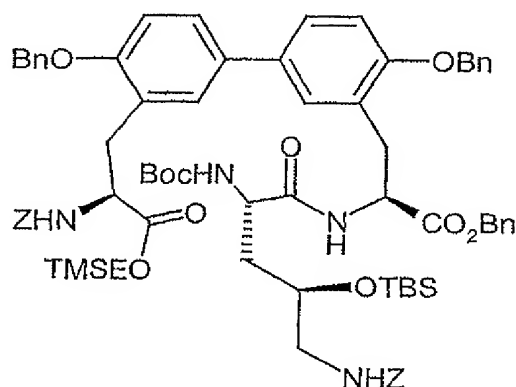
Ausbeute: 100% d. Th.

HPLC (Methode 3):  $R_t = 5.96$  min.

MS (EI):  $m/z = 865$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Beispiel 16A

2(*S*)-[5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-  
 butyldimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-  
 benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-  
 yl}-propionsäurebenzylester

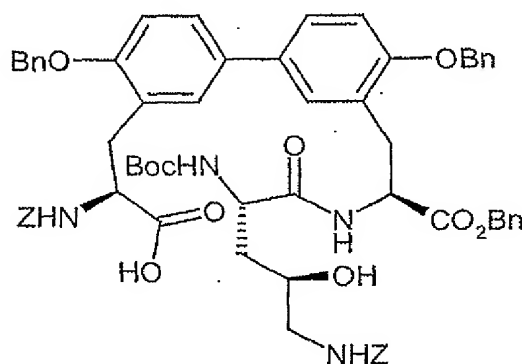


Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 0.520 g (0.58 mmol) 3-[3'-(2(*S*)-Amino-2-  
 benzyloxycarbonyl-ethyl)-4,4'-bis-benzyloxy-biphenyl-3-yl]-2(*S*)-benzyloxy-  
 carbonyl-amino-propionsäure-(2-trimethylsilyl)-ethylester Hydrochlorid (Beispiel  
 15A) und 0.287 g (0.58 mmol) 5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxy-  
 carbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-pentansäure (Beispiel 14A) in  
 7.3 ml wasserfreiem DMF werden 0.219 g (0.58 mmol) HATU und 0.082 g  
 (0.63 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben. Nach 30 min Rühren bei 0°C  
 werden zusätzliche 0.164 g (1.26 mmol) *N,N*-Diisopropylethylamin hinzugegeben.  
 Das Reaktionsgemisch wird 15 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird dann ein-  
 gedampft und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische  
 Phase wird dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-  
 Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt  
 wird durch Kieselgechromatographie mit Dichlormethan/Essigsäureethylester  
 (Gradient 30/1→20/1→10/1) gereinigt. Man erhält 533 mg (66% d. Th.) des  
 Produktes.

LC-MS (ESI, Methode 12):  $m/z = 1342 (M+H)^+$ ,  $1365 (M+Na)^+$ .

Beispiel 17A

2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-  
benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-  
5 butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-  
propionsäure

10 Methode A:

Zu einer Lösung von 0.360 g (0.27 mmol) 2(*S*)-[5-Benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-  
*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-  
{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-  
ethoxycarbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester (Beispiel 16A) in  
15 22.5 ml wasserfreiem DMF werden 0.80 ml einer 1.0 M Lösung von Tetrabutyl-  
ammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 1 h Rühren bei RT wird das  
Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Essig-  
säureethylester werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird mit einer  
1.0 M Lösung Kaliumhydrogensulfat gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und  
20 eingedampft. Man erhält 0.331 g des Rohproduktes. Das Rohprodukt wird ohne  
weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (ESI, Methode 10):  $m/z = 1129 (M+H)^+$ .

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für  $C_{65}H_{69}N_4O_{14} (M+H)^+$  1129.48048

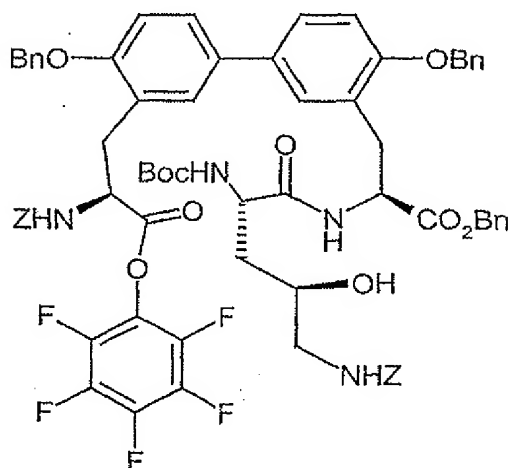
gef. 1129.48123.

Methode B:

Zu einer Lösung von 800 mg (0.6 mmol) 2(*S*)-[5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-(tert-butyl dimethylsilyloxy)-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxy-carbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester (Beispiel 16A) in 26 ml absolutem DMF werden bei RT tropfenweise 1.8 ml 1N Tetrabutylammoniumfluorid in THF hinzugegeben. Nach 25 min bei RT wird auf 0°C gekühlt und mit viel Eiswasser versetzt. Es wird sofort mit Ethylacetat und etwas 1N Salzsäure-Lösung versetzt. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, eingengt und 1 h im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Beispiel 18A

2(*S*)-(5-Benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxypentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(*S*)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyl-ethoxy)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester

Methode A:

Zu einer auf -25°C gekühlten Lösung von 104 mg (92 µmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzoyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxypentanoyl-amino)-

ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure (Beispiel 17A) in 3 ml Dichlormethan werden unter Argon 90 mg Pentafluorphenol (0.49 mmol), in wenig Dichlormethan gelöst, 1.1 mg 4-Dimethylaminopyridin (10  $\mu$ M) und 19.4 mg (0.10 mmol) EDC hinzugegeben. Nach 15 h Rühren wird das Reaktionsgemisch eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

LC-MS (ESI, Methode 11):  $m/z = 1317 (M+Na)^+$ ,  $1295 (M+H)^+$ .

LC-HR-FT-ICR-MS: ber. für  $C_{71}H_{68}F_5N_4O_{14} (M+H)^+$  1295.46467  
gef. 1295.46430.

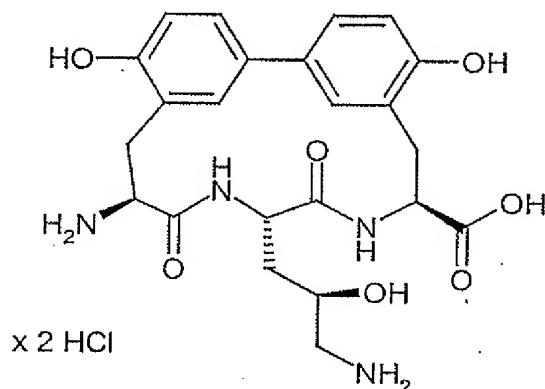
10 Methode B:

691 mg (Rohgemisch, ca. 0.6 mmol) 2(*S*)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(*S*)-benzyloxycarbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino-2(*S*)-*tert*-butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure (Beispiel 17A) werden in 25 ml Dichlormethan vorgelegt und mit 547.6 mg (2.98 mmol) Pentafluorphenol, gelöst in 6 ml Dichlormethan, versetzt. Man fügt 7.3 mg (0.06 mmol) DMAP hinzu und kühlt auf  $-25^\circ\text{C}$  (Ethanol/Kohlendioxid-Bad). Bei  $-25^\circ\text{C}$  werden 148 mg (0.774 mmol) EDC hinzugefügt. Die Mischung erwärmt sich über Nacht langsam auf RT. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt und im Hochvakuum kurz getrocknet. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Beispiel 19A

14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäure Dihydrochlorid

5

Methode A:

10 Eine Lösung von 10 mg (9.9  $\mu$ M) 5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonyl-amino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbon-säurebenzylester (Beispiel 20A) und 50  $\mu$ l Ameisensäure in 10 ml Ethanol wird in Gegenwart von 10 mg Pd/C über 16 h unter Wasserstoff bei Normaldruck kräftig gerührt. Die Reaktionslösung wird eingedampft, der Rückstand in 1 N Salzsäure-  
15 Lösung aufgenommen und filtriert. Das Rohprodukt wird über eine RP 18 Kartusche mit Acetonitril/Wasser gereinigt. Man erhält 2 mg (42.8% d. Th.) des Produktes.

Methode B:

20 Es werden 200 mg (0.20 mmol) 5,17-Bis-benzyloxy-14(*S*)-benzyloxycarbonylamino-11(*S*)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäure-benzylester (Beispiel 20A) in einem Gemisch aus 220 ml Essigsäure/Wasser/Ethanol 4:1:1 gegeben (Ethanol kann durch THF substituiert werden). Dazu gibt man 73 mg 10 %ige Palladium/Kohle (10 % Pd/C) und hydriert anschließend 15 h bei Normal-



druck. Das Reaktionsgemisch wird über vorgewaschenem Kieselgur filtriert und das Filtrat im Vakuum einrotiert. Der Rückstand wird mit 4.95 ml 0.1 N wässriger Salzsäure versetzt und eingeeengt. Man verrührt den Rückstand mit 10 ml Diethylether und dekantiert ab. Der zurückgebliebene Feststoff wird im Hochvakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 103 mg (95 % d. Th.).

HPLC (Methode 3):  $R_t = 3.04$  min;

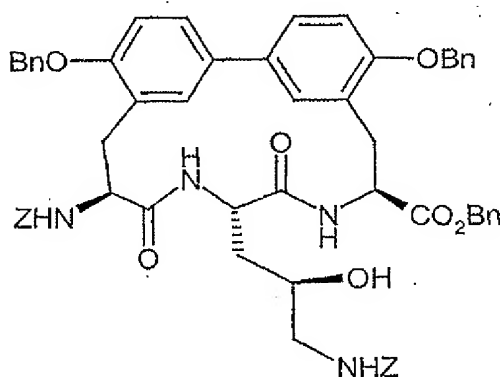
LC-MS (Methode 6):  $R_t = 0.38$  min

MS (EI):  $m/z = 473$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 2.06$ - $2.20$  (m, 1H),  $2.74$ - $2.89$  (m, 1H),  $2.94$ - $3.05$  (m, 1H),  $3.12$ - $3.25$  (m, 2H),  $3.53$  (d, 1H),  $3.61$ - $3.72$  (m, 1H),  $3.97$ - $4.07$  (m, 1H),  $4.53$  (s, 1H),  $4.61$  (d, 1H),  $4.76$ - $4.91$  (m, 12H),  $7.01$ - $7.05$  (m, 2H),  $7.07$  (s, 1H),  $7.40$ - $7.45$  (m, 2H),  $7.51$  (d, 1H).

### Beispiel 20A

15 **5,17-Bis-benzyloxy-14(S)-benzyloxycarbonylamino-11(S)-(3-benzyloxycarbonylamino-2(R)-hydroxy-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäurebenzylester**



### Methode A:

Zu einer Lösung von 119.3 mg 2(S)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-

benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester (Beispiel 18A) in 2.7 ml 1,4-Dioxan werden 4 ml einer 4 M Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan hinzugegeben. Bis zum Reaktionsende werden weitere 1.5 ml 4 M Salzsäure-Lösung in 1,4-Dioxan zugegeben. Die Reaktionslösung wird eingedampft und zweimal mit Chloroform codestilliert. Das Rohprodukt (LC-HR-FT-ICR-MS, Methode 13: ber. für  $C_{66}H_{60}F_5N_4O_{12}$  (M+H)<sup>+</sup> 1195.41224, gef. 1195.41419) wird in 100 ml Chloroform gelöst und über 3 h zu einer sehr gut gerührten Suspension von 200 ml Chloroform und 100 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h kräftig gerührt. Nach Trennung der zwei Phasen wird die wässrige Phase mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5%-iger wässriger Zitronensäure-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft. Das Rohprodukt wird mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 60.5 mg (65% d. Th.)

LC-MS (ESI, Methode 11): m/z = 1011 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Methode B:

Circa 0.595 mmol 2(S)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxy-carbonyl-amino-2-pentafluorophenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester (Beispiel 18A) werden in 8 ml Dioxan gelöst und dann bei 0°C mit 16 ml 4 N Salzsäure-Lösung in Dioxan tropfenweise versetzt. Nach 45 min erfolgt erneute Zugabe von 6 ml 4 N Salzsäure-Lösung in Dioxan und nach 15 min nochmals 8 ml. Die Mischung wird 30 min bei 0°C gerührt, bevor die Reaktionslösung schonend eingeengt, mit Chloroform codestilliert (zweimal) und kurz im Hochvakuum getrocknet wird. Das Rohprodukt (732 mg, 0.59 mmol) wird in 1000 ml Chloroform gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 6 ml Triethylamin in 50 ml Chloroform versetzt. Es wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Gemisch schonend im Vakuum einrotiert und der Rückstand in Acetonitril verrührt. Die

- 85 -

entstandenen Kristalle werden abgesaugt, mit Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 360 mg (60 % d. Th.).

MS (EI):  $m/z = 1011$  (M+H)<sup>+</sup>.

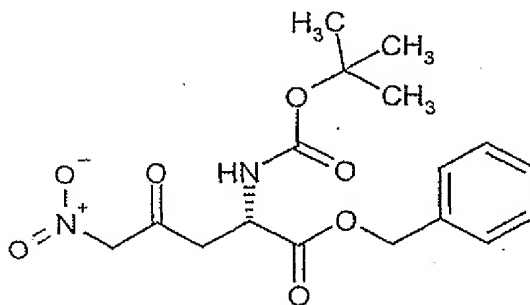
5 HPLC (Methode 3):  $R_t = 5.59$  min.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta = 1.52-1.65$  (m, 1H), 1.73-1.84 (m, 1H), 2.82-3.01 (m, 3H), 3.02-3.11 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.57-3.68 (m, 1H), 4.47-4.56 (m, 1H), 4.64-4.71 (m, 1H), 4.73-4.85 (m, 2H), 4.88-5.00 (m, 4H), 5.09 (s, 2H), 5.14-5.20 (m, 4H), 6.29 (d, 1H), 7.00-7.11 (m, 4H), 7.21-7.40 (m, 20H), 7.41-7.48 (m, 9H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (d, 1H).

10

### Beispiel 21A

#### 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-5-nitro-4-oxo-pentansäure-benzylester



15

Eine Lösung A von 10 g (30.9 mmol) 2(S)-tert-Butoxycarbonylamino-bernsteinsäure-1-benzylester und 5.27 g (32.5 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 100 ml Tetrahydrofuran wird 5 h bei RT gerührt. Zu einer Lösung B von 3.2 g (34.2 mmol) Kalium-tert-butylat in 100 ml Tetrahydrofuran werden bei 0°C 18.8 g (30.9 mmol) Nitromethan zugetropft. Die Lösung B wird unter Erwärmen auf RT nachgerührt, und anschließend wird bei RT Lösung A zugetropft. Die resultierende Mischung wird 16 h bei RT gerührt und mit 20%iger Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Das Lösungsmittel wird eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt wird in Essigsäureethylester/Wasser aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wird die

20

25

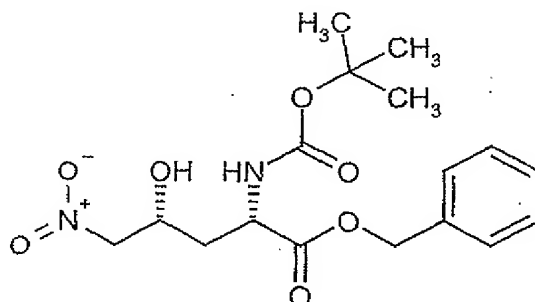
organische Phase zweimal mit Wasser ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 13 g (99% d. Th.) des Produkts.

MS (ESI):  $m/z = 334 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.37$  (s, 9H), 2.91 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.81 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 5H).

### Beispiel 22A

2(*S*)-tert-Butoxycarbonylamino-4(*R*)-hydroxy-5-nitro-pentansäure-benzylester



10

Eine Lösung von 11.3 g (30.8 mmol) 2(*S*)-tert-Butoxycarbonylamino-5-nitro-4-oxo-pentansäure-benzylester in 300 ml Tetrahydrofuran wird auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt, mit 30.8 ml einer 1M Lösung von L-Selectrid® in Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt und 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$  nachgerührt. Nach Erwärmen auf RT wird die Lösung vorsichtig mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wird eingeengt und der Rückstand in Wasser und Essigsäureethylester aufgenommen. Die wässrige Phase wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel 60 vorgereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 10/1), die gesammelten Fraktionen werden eingeengt und mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 5/1 ausgerührt. Die zurückbleibenden Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Man erhält 2.34 g (21% d. Th.) des gewünschten Diastereomers. Aus der Mutterlauge erhält man durch chromatographische Trennung an Lichrospher Diol 10  $\mu\text{M}$  (Laufmittel: Ethanol/*iso*-Hexan 5/95) weitere 0.8 g (6.7% d. Th.) des Produkts.

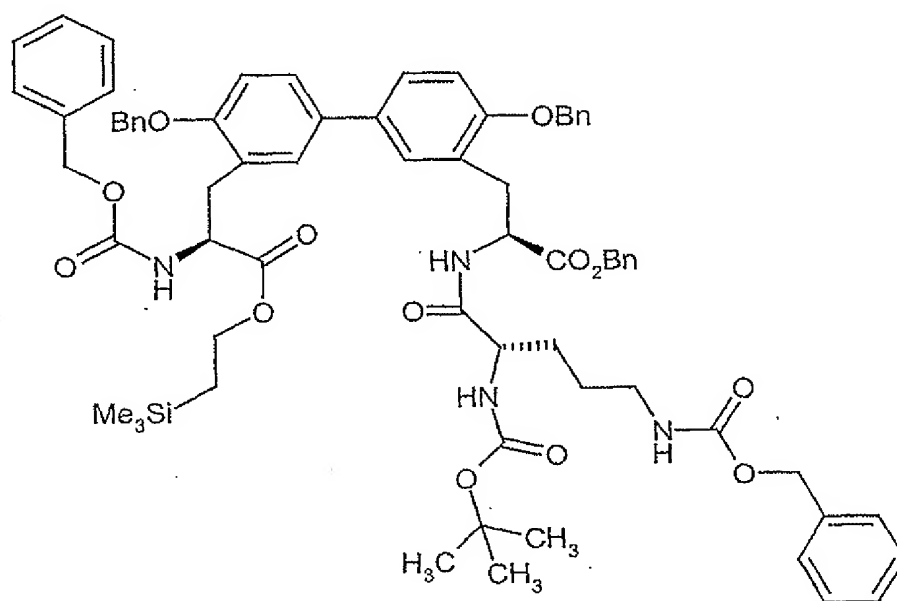
25

MS (ESI):  $m/z = 369 (M+H)^+$ .

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta = 1.38$  (s, 9H), 1.77 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 4.10-4.44 (m, 3H), 4.67 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 5.49 (d, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

### 5 Beispiel 23A

2(S)-[S-Benzoyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-pentanoylamino]-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxy-carbonyl)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester



10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 16A aus 0.47 g (0.51 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15A und 0.19 g (0.51 mmol)  $N_\alpha$ -Boc- $N_\delta$ -Z-L-Ornithin mit 0.19 g (0.51 mmol) HATU und 0.35 ml (1.65 mmol)  $N,N$ -Diisopropylethylamin in 5.55 ml trockenem DMF.

15

Ausbeute: 0.58 g (92% d.Th.)

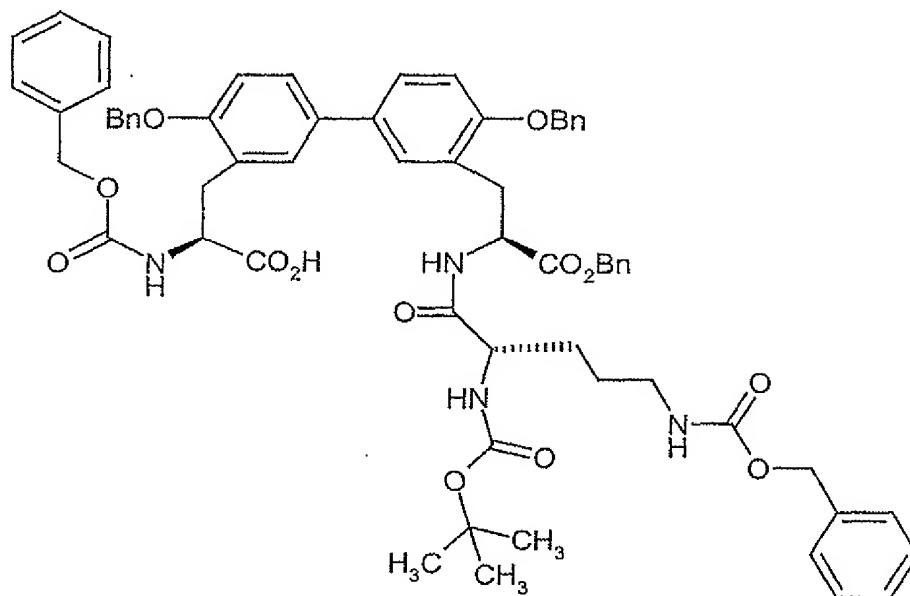
LC-MS (Methode 18):  $R_t = 3.46$  min

MS:  $m/z = 1212 (M+H)^+$

**Beispiel 24A**

**2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxy-carbonyl-2-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-pentanoylamino)-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure**

5



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17A aus 0.82 g (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A mit 2 Äquiv. (1.3 ml) Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in THF) in 30 ml getrocknetem DMF.

Ausbeute: 772 mg (94% d.Th.)

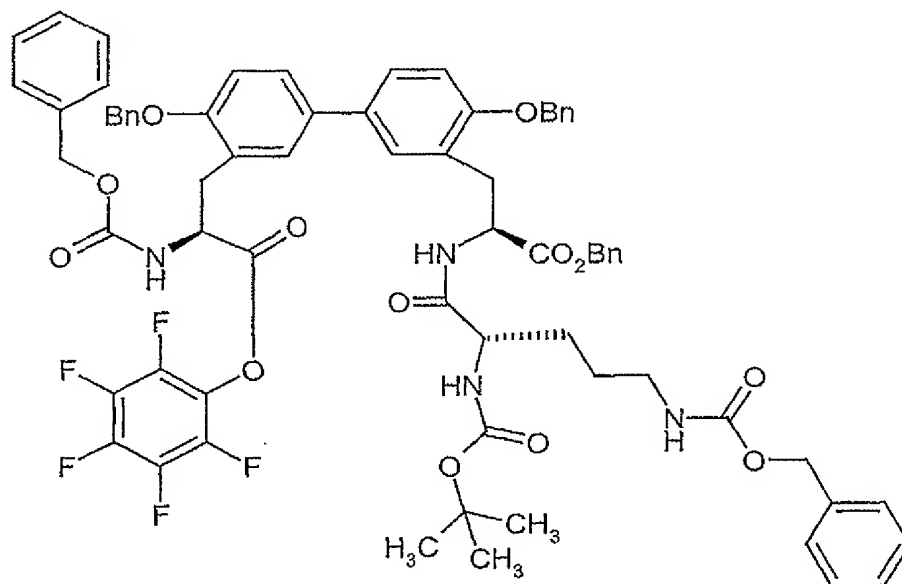
LC-MS (Methode 19):  $R_t = 1.62$  min.

MS:  $m/z = 1112$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 25A

2(S)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert.-butoxycarbonylamino-pentanoyl-amino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyl-oxy-carbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester

5



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 18A (Methode A) aus 422 mg (0.38 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24A und 349 mg (1.9 mmol) Pentafluorphenol mit  
 10 80 mg (0.42 mmol) EDC und 4.63 mg (0.04 mmol) DMAP in 4 ml Dichlormethan.

Ausbeute: 502 mg (95% d.Th.)

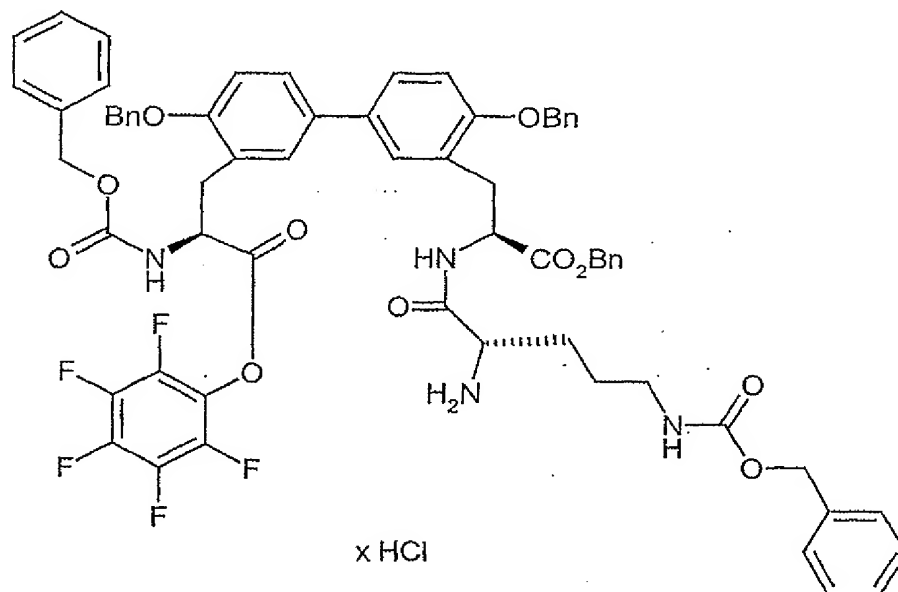
LC-MS (Methode 19):  $R_t = 3.13$  min.

MS:  $m/z = 1278$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 26A

2(S)-(5-Benzyloxycarbonylamino-2(S)-amino-pentanoylamino)-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2-(S)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenylloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester-Hydrochlorid

5



215 mg (0.17 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A werden in einem Eisbad unter Rühren mit 5 ml 4 M Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Man lässt eine Stunde rühren und dampft alles im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz ein.

Ausbeute: 200 mg (92% d.Th.)

LC-MS (Methode 19):  $R_t = 4.25$  min.

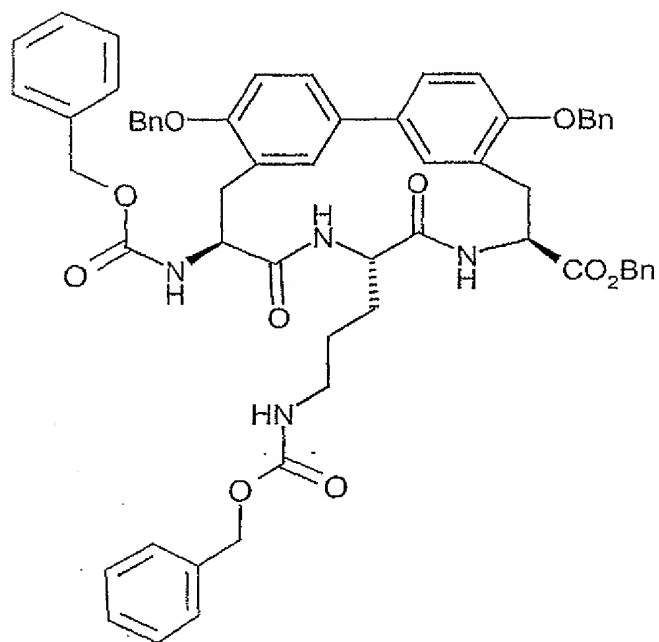
MS:  $m/z = 1178$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

15

Beispiel 27A

5,17-Bis-benzyloxy-14(S)-benzyloxycarbonyl-amino-11(S)-(3-benzyloxycarbonylamino-propyl)-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(S)-carbonsäurebenzylester





1.35 g (0.91 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A werden in 3 l Chloroform vorgelegt und unter kräftigem Rühren innerhalb von 20 min bei RT mit 2.54 ml  
5 (18.2 mmol) Triethylamin in 50 ml Chloroform versetzt. Man lässt über Nacht nachrühren und dampft alles im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand verrührt man mit 5 ml Acetonitril, filtriert und trocknet den Rückstand bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 890 mg (93% d.Th.)

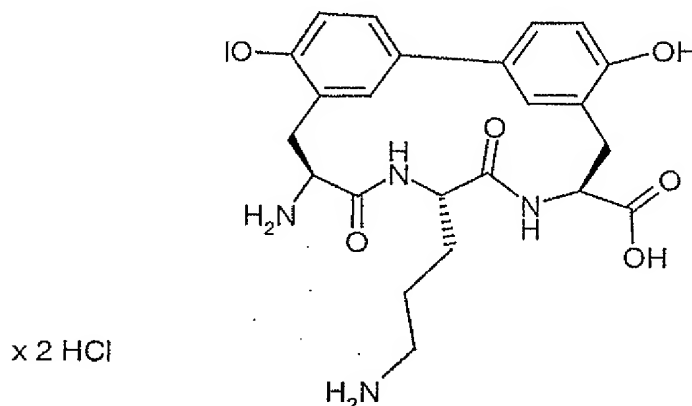
LC-MS (Methode 19):  $R_t = 5.10$  min.

10 MS:  $m/z = 994$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 28A**

(8S,11S,14S)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,6,18-hexaen-8-carbonsäure-Dihydrochlorid

5



50 mg (0.05 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A werden in 50 ml Eisessig / Wasser / Ethanol (4 / 1 / 1) suspendiert, mit 30 mg Pd/C (10%-ig)-Katalysator versetzt und 20 Stunden bei RT hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators über Kieselgur dampft man das Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und versetzt unter Rühren mit 2.5 ml 0.1 N Salzsäure. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein und trocknet bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 17 mg (63% d. Th.)

15 DC (Methanol / Dichlormethan / 25%-iger Ammoniak = 5 / 3 / 2):  $R_f = 0.6$

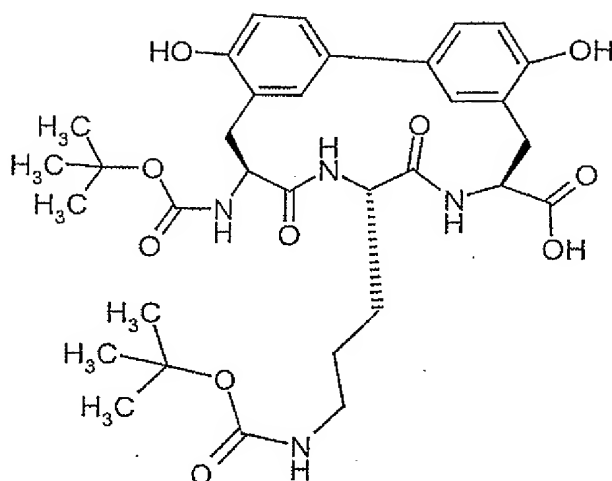
LC-MS (Methode 9):  $R_t = 0.28$  min.

MS:  $m/z = 457$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 29A**

20 (8S,11S,14S)-14-[(tert-Butoxycarbonyl)-amino-11-[3-[(tert-butoxycarbonyl)-amino]propyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure

- 93 -



225 mg (0.42 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A werden in 2.25 ml Wasser und 2.25 ml 1 N Natronlauge gelöst, im Eisbad gekühlt und unter Rühren mit 278 mg, (1.27 mmol) Di-tert-butyl-dicarbonat versetzt. Man erwärmt nach der Zugabe kurz auf 30°C und lässt über Nacht bei RT weiterreagieren. Man säuert mit 0.1 N Salzsäure bis etwa pH = 5 an und dampft alles vorsichtig im Vakuum bei RT zur Trockne ein. Den Rückstand rührt man mit Diethylether aus, filtriert und trocknet ihn bis zur Gewichtskonstanz.

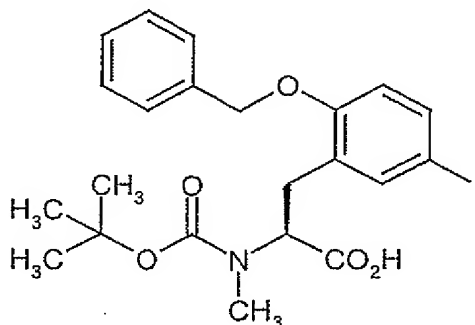
10 Ausbeute: 259 mg (93% d.Th.)

LC-MS (Methode 18):  $R_t = 1.96$  min.

MS:  $m/z = 656$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 30A

15 2-(Benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-iod-N-methyl-L-phenylalanin



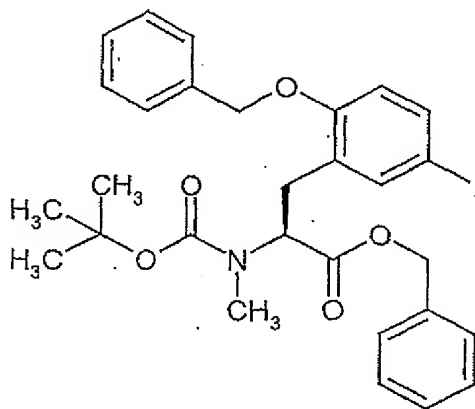
Unter Argonatmosphäre werden 500 mg (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A in 20 ml THF gelöst, mit 90.5 mg (3.02 mmol) Natriumhydrid und 0.51 ml (1141.6 mg; 8.04 mmol) Methyliodid (80%-ig) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur geführt. Man verdünnt mit 25 ml Essigsäureethylester und 25 ml Wasser und stellt mit 0.1 N Salzsäure auf pH = 9 ein. Man engt im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Man versetzt mit 10 ml Essigsäureethylester und 10 ml Wasser, schüttelt alles heftig und trennt die organische Phase ab. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen im Vakuum erhält man 140 mg Produkt (19% d. Th.). Die wässrige Phase säuert man an (pH = 3) und schüttelt sie dreimal mit 20 ml Essigsäureethylester aus. Nach Einengen im Vakuum und Trocknen im Vakuum erhält man 351 mg Produkt (68% d. Th.).

LC-MS (Methode 17):  $R_t = 3.9$  min.

MS (EI):  $m/z = 511$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 31A

**Benzyl-2-(benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-5-iod-N-methyl-L-phenylalaninat**



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 7A aus 350 mg (0.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 30A, 8.29 mg (0.07 mmol) DMAP, 148 mg (1.37 mmol) Benzylalkohol und 157.46 mg (0.82 mmol) EDC in 3 ml Acetonitril.

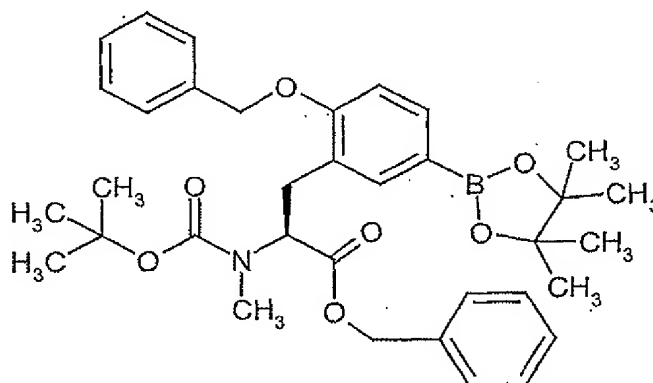
Ausbeute: 382 mg (93% d. Th.)

LC-MS (Methode 17):  $R_t = 4.8$  min.

MS (EI):  $m/z = 601$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 32A

- 5 **Benzyl-2-(benzyloxy)-N-(tert-butoxycarbonyl)-N-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-L-phenylalaninat**



- 10 Analog zu Beispiel 8A werden 380 mg (0.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 31A in einem ausgeheizten Kolben in 4 ml DMF vorgelegt und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 184.5 mg (0.73 mmol) 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 186 mg (1.9 mmol) Kaliumacetat und 23.15 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)-ferrocen-palladium(II)chlorid versetzt. Man lässt 4 h bei
- 15 80°C reagieren. Nach der Aufarbeitung und Chromatographie (Kieselgel 60, Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester = 4/1) erhält man das Produkt.

Ausbeute: 196 mg

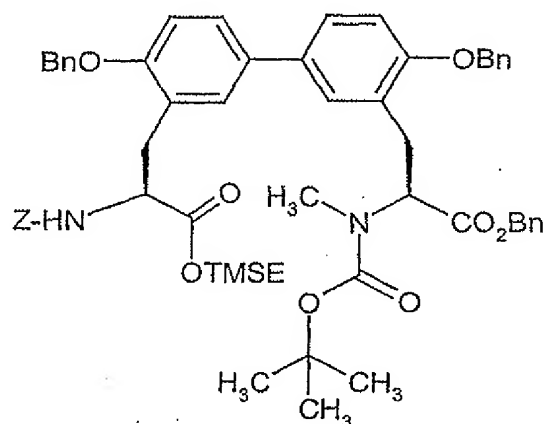
LC-MS (Methode 17):  $R_t = 4.9$  min.

MS (EI):  $m/z = 601$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 33A**

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxy-carbonyl-(2-tert-butoxycarbonyl-2-methyl)amino-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester

5



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 12A (Methode B) aus 190 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 32A, 199.5 mg (0.32 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A, 195.5 mg (0.63 mmol) Cäsiumcarbonat und 23.15 mg (0.03 mmol) Bis(diphenylphosphino)ferrocen-palladium(II)chlorid in 1.5 ml DMF unter Argonatmosphäre.

Ausbeute: 212 mg (66% d. Th.)

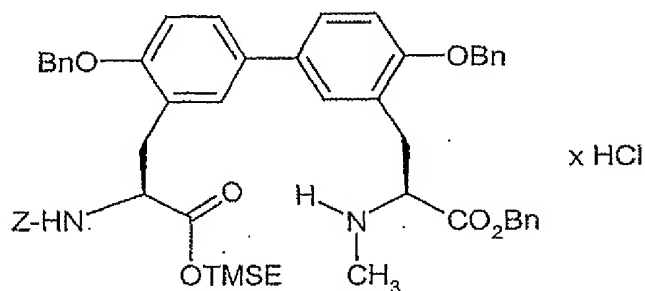
LC-MS (Methode 22):  $R_t = 4.86$  min.

15 MS (EI):  $m/z = 978$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 34A**

**2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxy-carbonyl-2-methylaminoethyl-biphenyl-3-yl]-propionsäure-2-(trimethylsilyl)-ethylester-Hydrochlorid**

5



10

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 15A aus 930 mg (0.95 mmol) der Verbindung aus Beispiel 33A und 22.14 ml einer 4 M Dioxan/Chlorwasserstoffsäure in 15 ml Dioxan.

Ausbeute: 915 mg (78% d. Th.)

LC-MS (Methode 22):  $R_t = 2.53$  min.

MS (EI):  $m/z = 878$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

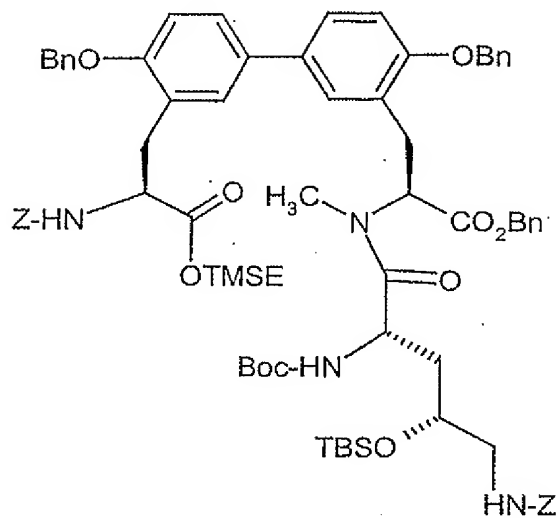
15

**Beispiel 35A**

**2(S)-{Methyl-[5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-(tert-butyldimethylsilyloxy)-pentanoyl]amino}-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-(2-trimethylsilyl-ethoxycarbonyl)ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäurebenzylester**

20

- 98 -



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 16A aus 922 mg (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 34A, 0.5 g (1.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 14A, 421 mg (1.11 mmol) HATU und 0.7 ml (518 mg; 3.27 mmol) DIPEA in 4.2 ml DMF.

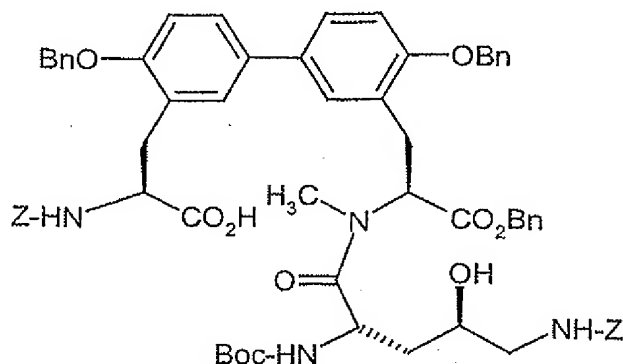
Ausbeute: 703 mg (51% d. Th.)

LC-MS (Methode 16):  $R_t = 3.17$  min.

MS (EI):  $m/z = 1356$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 36A

2(S)-Benzyloxycarbonylamino-3-{4,4'-bis-benzyloxy-3'-[2(S)-benzyloxycarbonyl-2-{methyl-(5-benzyloxycarbonylamino-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentanoyl)amino}-ethyl]-biphenyl-3-yl}-propionsäure





Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 17A aus 360 mg (0.27 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35A und 0.8 ml (3 Äquiv.) 1 M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (THF) in 20 ml DMF.

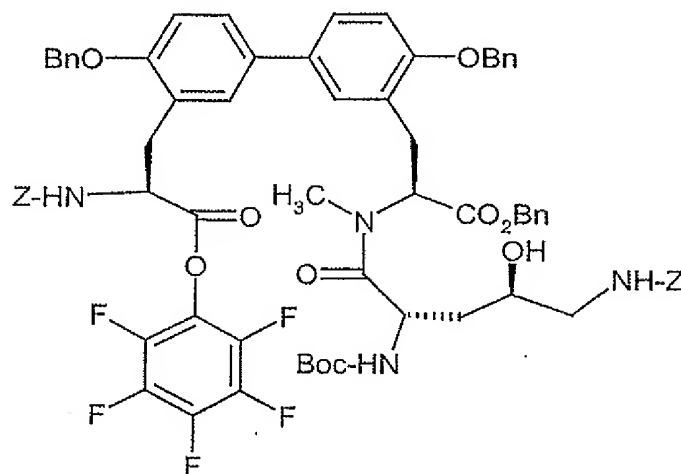
5 Ausbeute: 159 mg (53% d. Th.)

LC-MS (Methode 21):  $R_t = 3.19$  min.

MS (EI):  $m/z = 1142$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 37A

10 2(S)-[Methyl-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(S)-tert-butoxycarbonylamino-4(R)-hydroxy-pentanoyl]amino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluorophenyl-ethoxy)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester



15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 18A (Methode A) aus 330 mg (0.29 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36A, 265.6 mg (1.44 mmol) Pentafluorphenol, 3.53 mg (0.03 mmol) DMAP und 60.87 mg (0.32 mmol) EDC in 10 ml Dichlormethan.

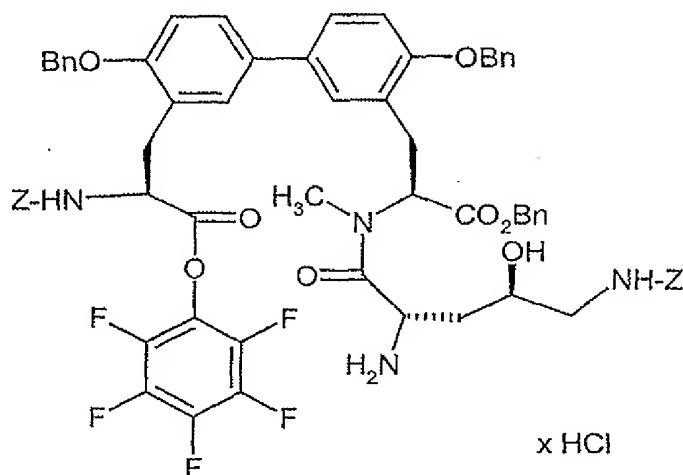
Ausbeute: 271 mg (69% d. Th.)

20 LC-MS (Methode 21):  $R_t = 3.38$  min.

MS (EI):  $m/z = 1308$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 38A**

2(S)-[Methyl-(5-benzyloxycarbonylamino)-2(S)-amino-4(R)-hydroxy-pentanoyl]amino-3-[4,4'-bis-benzyloxy-3'-(2(S)-benzyloxycarbonylamino-2-pentafluor-phenyloxycarbonyl-ethyl)-biphenyl-3-yl]-propionsäurebenzylester-Hydrochlorid



130 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A werden in 0.5 ml Dioxan gelöst und vorsichtig mit 5 ml 4 M Dioxan-Chlorwasserstoff-Lösung versetzt (Eisbad). Nach 30 Minuten lässt man bei Raumtemperatur noch 2 h weiterreagieren. Man dampft alles im Vakuum zur Trockne ein und trocknet im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 130 mg (70% d. Th.)

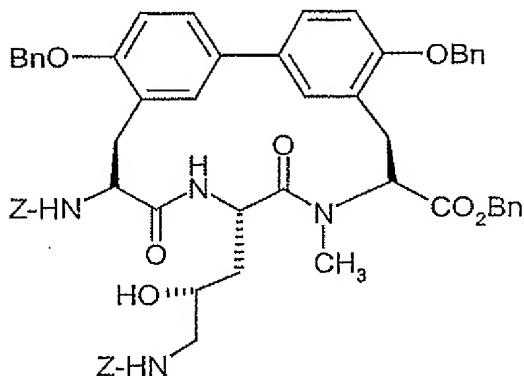
LC-MS (Methode 15):  $R_t = 2.68$  min.

MS (EI):  $m/z = 1208$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 39A**

Benzyl-(8S, 11S, 14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-  
 ((2R)-3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-  
 9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat

5



130 mg (0.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A werden in 220 ml trockenem  
 Chloroform vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man unter Rühren innerhalb von  
 20 Minuten mit 23 ml (20 Äquiv.) Triethylamin in 5 ml Dichlormethan. Man lässt  
 über Nacht nachrühren. Anschließend wird alles im Vakuum zur Trockne einge-  
 dampft. Der Rückstand wird mit Acetonitril ausgerührt. Nach dem Trocknen des  
 Rückstandes gewinnt man 44 mg Produkt. Aus der Mutterlauge wird durch RP-  
 HPLC noch weiteres Produkt gewonnen (30 mg).

15 Ausbeute: 74 mg (69% d. Th.)

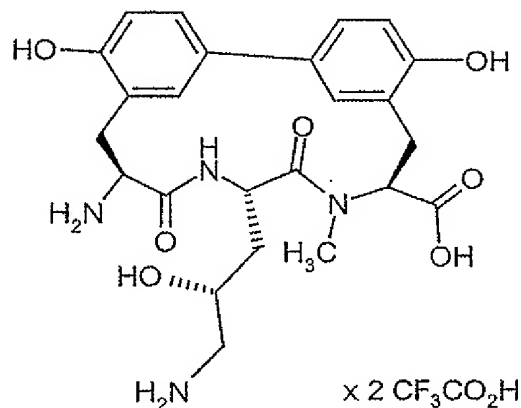
LC-MS (Methode 15):  $R_t = 3.13$  min.

MS (EI):  $m/z = 1024$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 40A**

**(8S, 11S, 14S)-14-Amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-carbonsäure-Di-trifluoracetat**

5



10

33 mg (0.032 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden mit verdünnter Tri-fluoressigsäure vorsichtig behandelt. Die entstandene klare Lösung wird anschließend lyophilisiert.

Ausbeute: 23 mg (quantitativ)

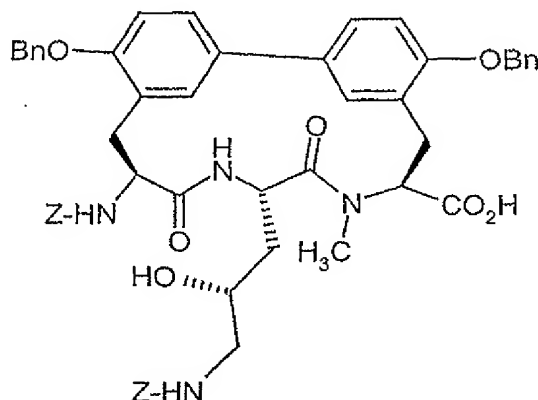
LC-MS (Methode 15): R<sub>t</sub> = 0.92 min.

MS (EI): m/z = 486 (M+H)<sup>+</sup>

**Beispiel 41A**

(8S, 11S, 14S)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[benzyloxycarbonyl]amino]-11-(2R)-3-[[benzyloxycarbonyl]-amino]-2-hydroxypropyl-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure

5



10

37 mg (0.04 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden in 2 ml THF gelöst, mit 0.14 ml 1 N Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend säuert man mit 1 N Salzsäure an und dampft alles im Hochvakuum zur Trockne ein.

Ausbeute: 33 mg (71% d. Th.)

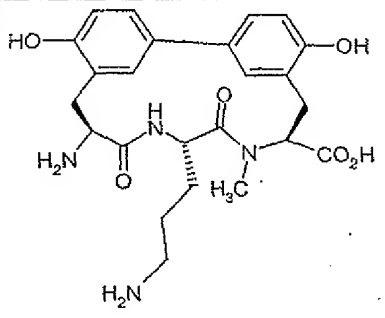
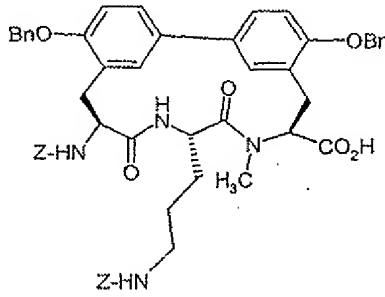
LC-MS (Methode 21):  $R_t = 2.90$  min.

MS (EI):  $m/z = 934$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

15

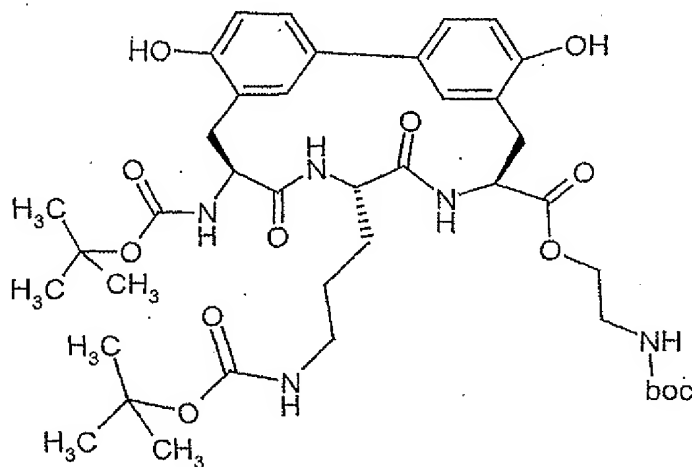
Analog zu den oben aufgeführten Vorschriften der Beispiele 35A bis 41A werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele 42A bis 48A aus den entsprechenden Edukten hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	hergestellt analog	Analytische Daten
42A		35A	LC-MS (Methode 22): $R_t = 4.85$ min. MS (EI): $m/z = 1226$ (M+H) <sup>+</sup>
43A		36A	LC-MS (Methode 22): $R_t = 2.04$ min. MS (EI): $m/z = 1126$ (M+H) <sup>+</sup>
44A		37A	LC-MS (Methode 22): $R_t = 3.79$ min. MS (EI): $m/z = 1292$ (M+H) <sup>+</sup>
45A		38A	LC-MS (Methode 22): $R_t = 3.72$ min. MS (EI): $m/z = 1192$ (M+H) <sup>+</sup>
46A		39A	LC-MS (Methode 22): $R_t = 4.39$ min. MS (EI): $m/z = 1008$ (M+H) <sup>+</sup>

Beispiel-Nr.	Struktur	hergestellt analog	Analytische Daten
47A		40A	LC-MS (Methode 21): $R_t = 0.53$ min. MS (EI): $m/z = 470$ (M+H) <sup>+</sup>
48A		41A	LC-MS (Methode 23): $R_t = 3.64$ min. MS (EI): $m/z = 918$ (M+H) <sup>+</sup>

**Beispiel 49A**

2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]ethyl (8S,11S,14S)-14-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



133 mg (0.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A werden in 2 ml Dichlormethan vorgelegt, mit 97.9 mg (0.61 mmol) tert-Butyl-2-hydroxyethylcarbamate und 12.37 mg (0.1 mmol) DMAP versetzt und auf 0°C abgekühlt. Man versetzt mit 47.3 mg (0.37 mmol) DIC und rührt alles 1 h bei 0°C und danach 4 h bei Raumtemperatur. Anschließend dampft man alles im Vakuum zur Trockne ein und trennt den Rückstand mittels HPLC.

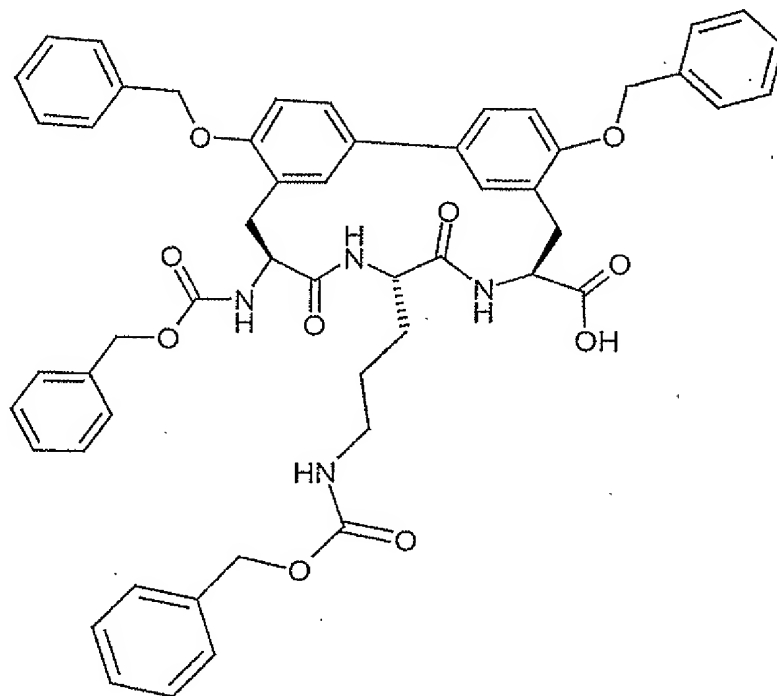
Ausbeute: 18 mg (11% d.Th.)

LC-MS (Methode 24):  $R_t = 3.8$  min.

MS (EI):  $m/z = 799$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 50A

(8S,11S,14S)-5,17-Bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatri-cyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure





200 mg (0.2 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27A werden in 8 ml THF und 4 ml DMF vorgelegt und unter Rühren mit 0.8 ml einer 1 M wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung (4 Äquivalente) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur entsteht ein Gel. Man versetzt mit 0.8 ml 1 N Salzsäure und noch etwas Wasser. Anschließend dampft man alles im Vakuum zur Trockne ein, rührt mit Wasser aus, filtriert den Niederschlag und trocknet ihn.

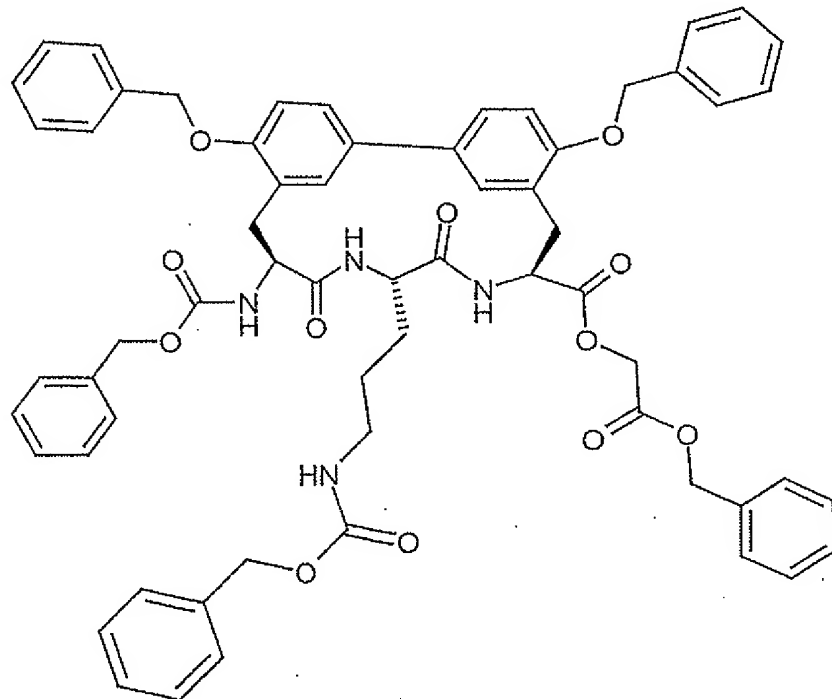
Ausbeute: 140 mg (77% d.Th.)

LC-MS (Methode 18):  $R_t = 2.83$  min.

MS (EI):  $m/z = 904$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 51A

2-(Benzyloxy)-2-oxoethyl-(8S,11S,14S)-5,17-bis(benzyloxy)-14-[[[(benzyloxy)-carbonyl]amino]-11-(3-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]propyl)-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat



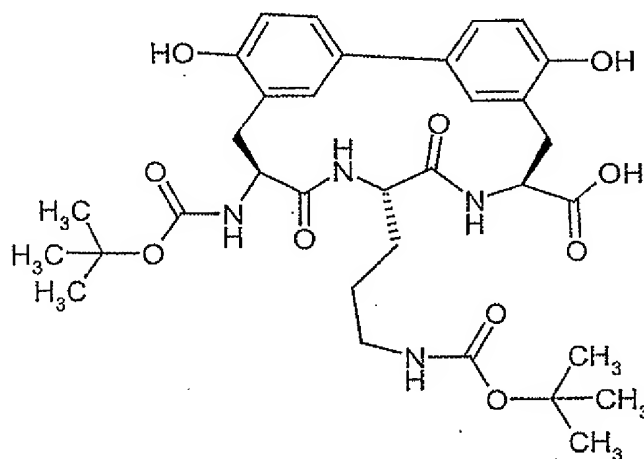
20 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 50A werden in 2 ml DMF aufgeschlämmt und erwärmt (Ölbadtemperatur 50°C). Zu der feinen Suspension gibt man nach 50 Minuten 9.16 mg (0.07 mmol) fein gepulvertes Kaliumcarbonat. Nach 1 h

Rühren versetzt man mit 10,12 mg (0,04 mmol) Bromessigsäurebenzylester und lässt über Nacht unter Rühren bei 50-60°C Badtemperatur reagieren. Nach dem Abkühlen versetzt man mit Wasser und rührt den Niederschlag aus. Nach Filtration und Trocknen erhält man das Produkt.

- 5 Ausbeute: 11 mg (36% d.Th.)  
 LC-MS (Methode 24):  $R_t = 4.2$  min.  
 MS (EI):  $m/z = 1052$  (M+H)<sup>+</sup>

### Beispiel 52A

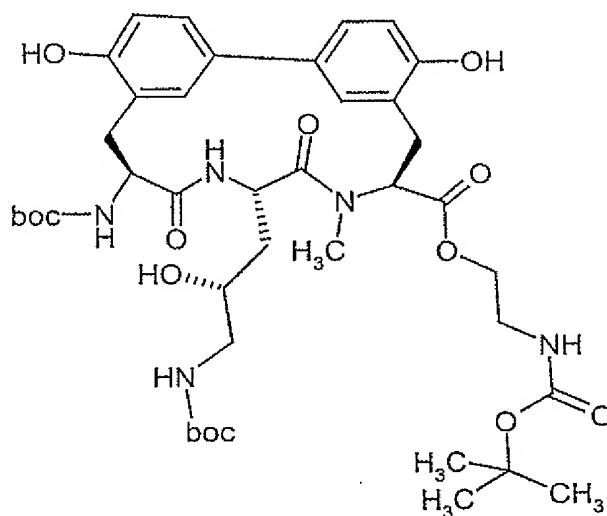
- 10 (8S,11S,14S)-14-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-11-{3-[(tert-butoxycarbonyl)-amino]propyl}-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäure



- 15 90 mg (0,16 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A werden in 2,5 ml Wasser gelöst, mit 85,3 mg (0,8 mmol) Natriumcarbonat versetzt, im Eisbad gekühlt und mit 105,3 mg (0,48 mmol) Di-(tert-butyl)-dicarbonat in 1,2 ml Methanol versetzt. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, engt im Vakuum auf ein kleines Volumen ein und säuert mit 1 N Salzsäure bis pH = 2 an. Der anfallende  
 20 Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet.  
 Ausbeute: 89 mg (73% d.Th.)  
 LC-MS (Methode 21):  $R_t = 1.8$  min.  
 MS (EI):  $m/z = 686$  (M+H)<sup>+</sup>

Beispiel 53A

2-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]ethyl-(8S,11S,14S)-14-[(tert-butoxycarbonyl)-  
amino]-11-{(2S)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-hydroxypropyl}-5,17-dihy-  
droxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-  
hexaen-8-carboxylat



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 49A aus 20 mg (0.03 mmol) der Verbindung aus Beispiel 52A und 9.4 mg (0.06 mmol) tert-Butyl-2-hydroxyethylcarbonat mit 6.7 mg (0.03 mmol) EDC in 1 ml Acetonitril.

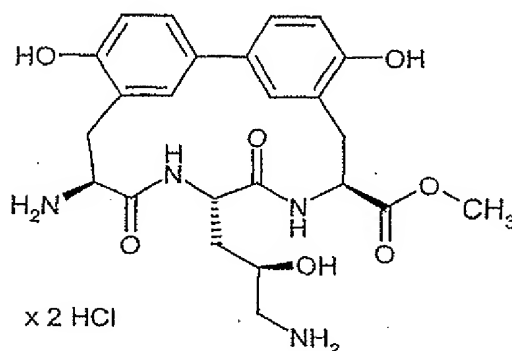
Ausbeute: 4 mg (15% d.Th.)

LC-MS (Methode 21):  $R_t = 2.19$  min.

MS (EI):  $m/z = 829$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

AusführungsbeispieleBeispiel 1

5 (8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäuremethylester Dihydrochlorid



10 2.2 mg (4.0  $\mu$ mol) 14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäure Dihydrochlorid (Beispiel 19A) werden unter Argonschutzgasatmosphäre in trockenem Methanol (p.a., 1.2 ml) gelöst. Unter starkem Rühren werden bei RT 50  $\mu$ l (0.2  $\mu$ mol) einer 4M Dioxan /

15 Chlorwasserstoff-Lösung zugetropft. Man rührt bei RT und verfolgt die Reaktion mittels HPLC-Chromatographie. Nach etwa ein bis zwei Tagen ist vollständiger Umsatz erreicht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und im Hochvakuum getrocknet, wobei man das Produkt in 4.4 mg (97 % d.Th.) Ausbeute erhält. HPLC/UV-Vis (Methode 14):  $R_t = 3.6$  min.

20  $\lambda_{\max}$  (qualitativ) = 204 nm (s), 269 (m), 285 (sh) (H<sub>2</sub>O/Acetonitril + 0.01 % TFA [7:3]).

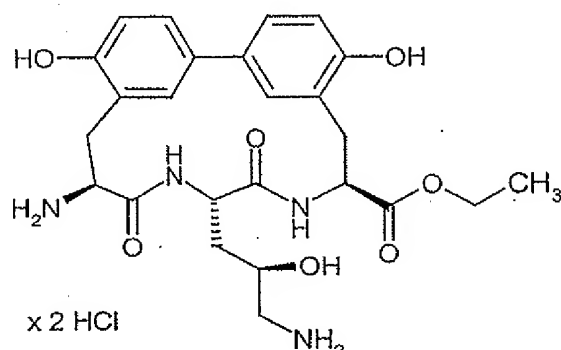
LC-MS (ESI):  $m/z$  ( %) = 487 (35)  $[M + H]^+$ , 285 (45), 265 (100).

LC-HR-FT-ICR-MS ber. für C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>  $[M+H]^+$  487.2187  
gef. 487.2189.

Beispiel 2

(8*S*,11*S*,14*S*)-14-Amino-11-[(2*R*)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carbonsäureethylester Dihydrochlorid

5



1.6 mg (2.9  $\mu\text{mol}$ ) 14(*S*)-Amino-11(*S*)-(3-amino-2(*R*)-hydroxy-propyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diaza-tricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-  
 10 1(19),2,4,6(21),16(20),17-hexaen-8(*S*)-carbonsäure Dihydrochlorid (Beispiel 19A) werden unter Argonschutzgasatmosphäre in absolutem Ethanol (1.0 ml) gelöst. Unter starkem Rühren werden bei RT 40  $\mu\text{l}$  (0.15  $\mu\text{mol}$ ) einer 4M Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung zugetropft. Man rührt bei Raumtemperatur und verfolgt die Reaktion mittels HPLC-Chromatographie. Nach etwa ein bis zwei Tagen ist vollständiger Umsatz erreicht. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedampft und  
 15 im Hochvakuum getrocknet. Man erhält das Produkt in 1.4 mg (85 % d.Th.) Ausbeute.

HPLC/UV-Vis (Methode 14):  $R_t = 3.9 \text{ min.}$ ,

$\lambda_{\text{max}}$  (qualitativ) = 206 nm (s), 270 (m), 285 (sh)

20 ( $\text{H}_2\text{O}/\text{Acetonitril} + 0.01 \text{ \% TFA [7:3]}$ ).

LC-MS (ESI):  $m/z$  (%) = 501 (90)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

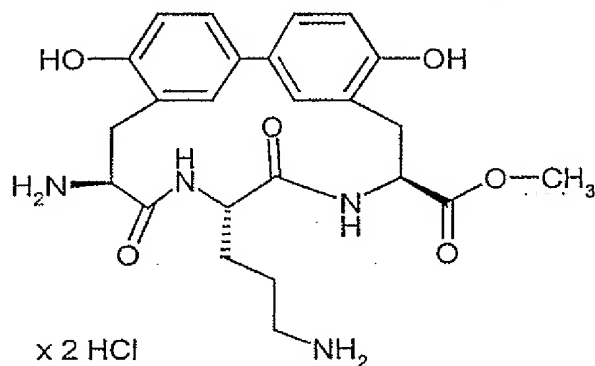
LC-HR-FT-ICR-MS ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_7$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  501.2344

gef. 501.2347.

**Beispiel 3**

(8S, 11S, 14S)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,15,16,18-hexaen-8-carbonsäuremethylester-Dihydrochlorid

5



30 mg (0.057 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A werden unter Argon-  
atmosphäre in 15 ml Methanol vorgelegt, mit 0.5 ml 4M Dioxan / Chlorwasserstoff-  
Lösung versetzt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend dampft  
man alles im Vakuum zur Trockne ein und trocknet den Rückstand bis zur Gewichts-  
konstanz.

Ausbeute: 25.2 mg (82% d.Th.)

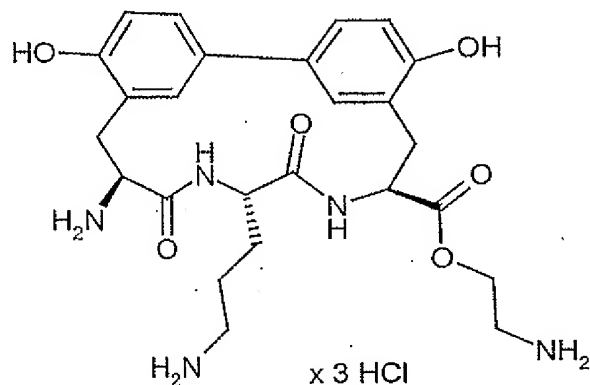
LC-MS (Methode 23):  $R_t = 2.9$  min.

MS (EI):  $m/z = 470$   $[M+H]^+$

**Beispiel 4**

(8S, 11S, 14S)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-diöxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]-henicosa-1(20),2(21),3,15,16,18-hexaen-8-carbonsäure2-methylester-Trihydrochlorid

5



9 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 49A werden unter Kühlung in einem Eisbad mit 1 ml 4 M Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Nach zwei Stunden Rühren fällt ein Niederschlag an. Er wird abfiltriert und im Hochvakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 7 mg (73% d.Th.)

LC-MS (Methode 20):  $R_t = 0.27$  min.

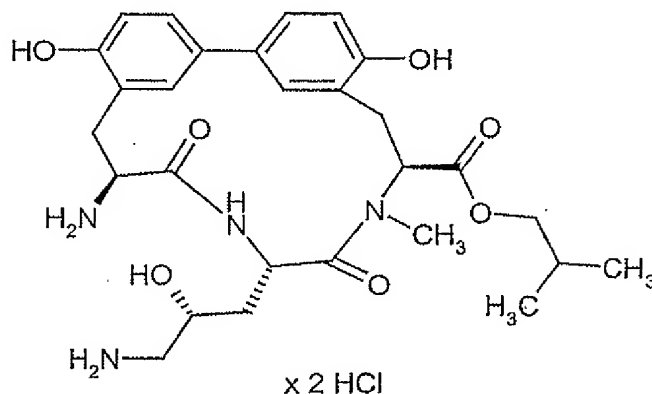
MS (EI):  $m/z = 499$   $[M+H]^+$

15

**Beispiel 5**

Isobutyl-(8S,11S,14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosan-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat Dihydrochlorid

5



10 mg (0.02 mmol) der freien Säure (Beispiel 19A) werden in 1.25 ml Isobutanol aufgeschlämmt und mit 10 Tropfen Dioxan / 4M Chlowsasserstoff-Lösung versetzt. Unter Rühren lässt man 3 Tage bei RT reagieren. Man dampft alles im Vakuum zur Trockne ein und trocknet den Rückstand bis zur Gewichtskonstanz.

Ausbeute: 11 mg (90% d.Th.)

LC-MS (Methode 21):  $R_t = 1.14$  min.

MS (EI):  $m/z = 542$  (M+H)<sup>+</sup>

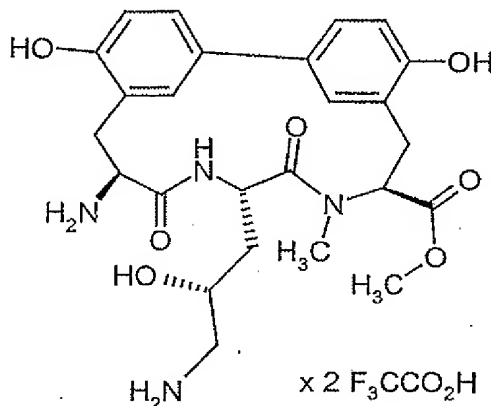
15



**Beispiel 6**

Methyl-(8S,11S,14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat Bis(trifluoracetat)

5



10

Bei der Hydrierung von 65 mg (0.06 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A analog Beispiel 40A wird die freie Säure in Gegenwart von Chlorwasserstoff mit etwas Methanol behandelt und bei 50°C Badtemperatur im Vakuum zur Trockne eingedampft. Dabei entsteht der Methylester. Nach Zusatz einiger Tropfen Trifluoressigsäure wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ausbeute: 46.2 mg (quantitativ)

LC-MS (Methode 18):  $R_t = 1.19$  min.

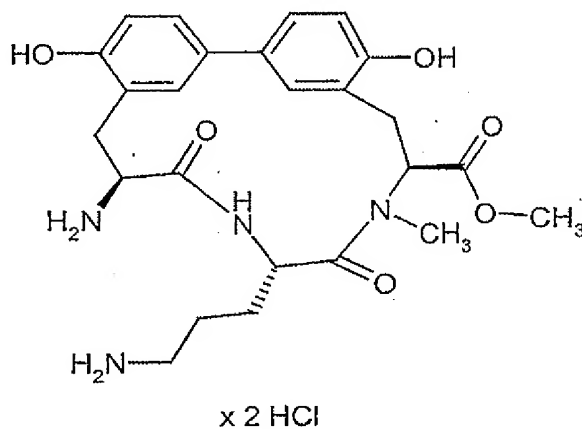
15

MS (EI):  $m/z = 500$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Beispiel 7

Methyl-(8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat Dihydrochlorid

5



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 5 aus 1.2 mg der Verbindung aus Beispiel 40A mit 0.3 ml absolutem Methanol und 3 Tropfen 4M Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung.

10

Ausbeute: 1.2 mg (quantitativ)

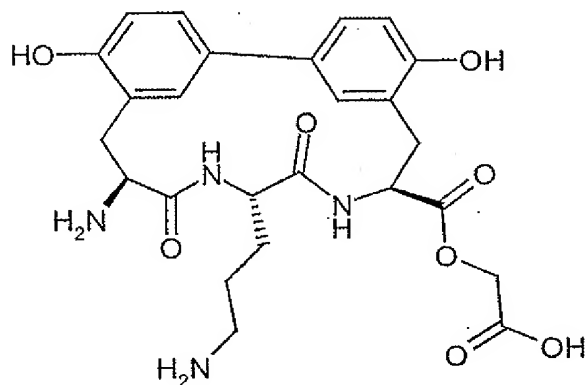
LC-MS (Methode 21):  $R_t = 0.89$  min.

MS (EI):  $m/z = 484$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 8**

(([(8S,11S,14S)-14-Amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-yl]carbonyl)-oxy)carbonsäure Dihydrochlorid

5



x 2 HCl

11 mg (0.01 mmol) der Verbindung 51A werden in Ethanol/Wasser/Eisessig suspendiert, mit 6 mg Pd/C (10%-ig)-Katalysator versetzt und 6 h bei RT und Normaldruck hydriert. Man dampft alles im Vakuum zur Trockne ein, rührt das gewünschte Produkt mit Acetonitril aus und fällt es mit 0.1 N Salzsäure aus. Man löst es in wenig Methanol und trennt das Produkt auf einer Dickschichtplatte, Laufmittel: Eisessig / Ethanol / Wasser = 4/1/1. Nach Extraktion des Kieselgels mit Methanol dampft man im Vakuum zur Trockne ein und erhält das Produkt.

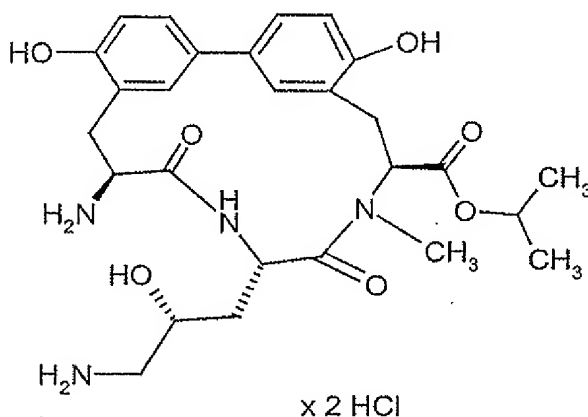
15 Ausbeute: 4 mg (41% d.Th.)

LC-MS (Methode 18):  $R_t = 1.11$  min.

MS (EI):  $m/z = 514$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 9**

**Isopropyl-(8S,11S,14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat Dihydrochlorid**



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 5 aus 10 mg (0.02 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19A und 1 ml Isopropanol mit 10 Tropfen 4M Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung.

Ausbeute: 1.2 mg (11% d.Th.)

10 LC-MS (Methode 21):  $R_t = 1.10$  min.

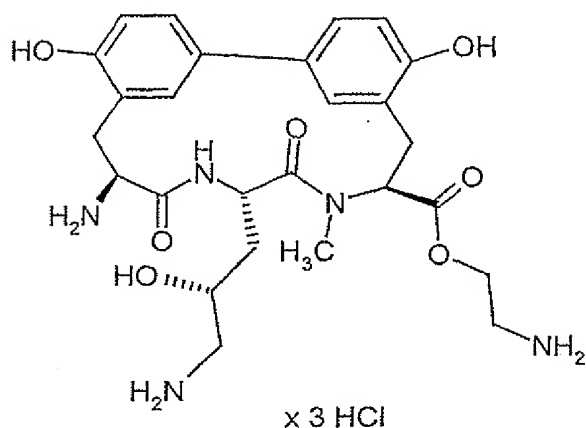
MS (EI):  $m/z = 528$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

**Beispiel 10**

**2-Aminoethyl-(8S,11S,14S)-14-amino-11-[(2R)-3-amino-2-hydroxypropyl]-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat Trihydrochlorid**

15

- 119 -



Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 4 aus 4 mg der Verbindung aus Beispiel 53A mit 1 ml 4M Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung, Reaktionszeit: 60 Minuten.

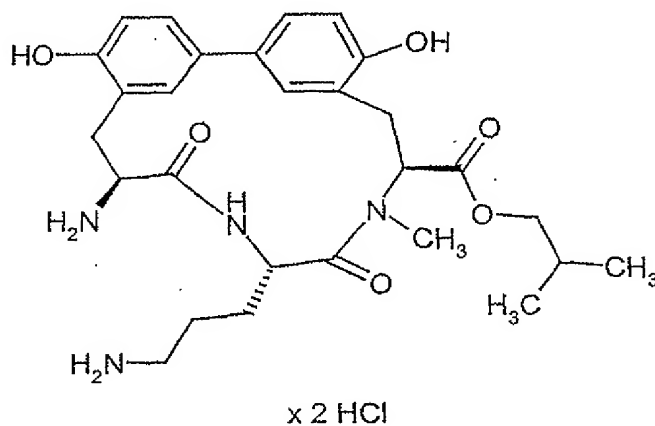
5 Ausbeute: 3 mg (97% d.Th.)

HPLC (Methode 25):  $R_t = 3.0$  min.

MS (EI):  $m/z = 528$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 11

10 **Isobutyl-(8S,11S,14S)-14-amino-11-(3-aminopropyl)-5,17-dihydroxy-9-methyl-10,13-dioxo-9,12-diazatricyclo[14.3.1.1<sup>2,6</sup>]henicosa-1(20),2(21),3,5,16,18-hexaen-8-carboxylat Dihydrochlorid**



15

- 120 -

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 5 aus 5 mg (0.01 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28A und 2 ml Isobutanol mit 10 Tropfen 4M Dioxan / Chlorwasserstoff-Lösung.

Ausbeute: 5 mg (89% d.Th.)

5 LC-MS (Methode 21):  $R_t = 1.14$  min.

MS (EI):  $m/z = 526$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

## **B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

5

### **In vitro Transkription-Translation mit *E. coli* Extrakten**

Zur Herstellung eines S30-Extraktes werden logarithmisch wachsende *Escherichia coli* MRE 600 (M. Müller; University Freiburg) geerntet, gewaschen und wie für den  
10 *in vitro* Transkriptions-Translations-Test beschrieben eingesetzt (Müller, M. and Blobel, G. Proc Natl Acad Sci U S A (1984) 81, pp.7421-7425).

Dem Reaktionsmix des *in vitro* Transkriptions-Translations-Tests werden zusätzlich  
1  $\mu$ l cAMP (11,25 mg/ml) je 50  $\mu$ l Reaktionsmix zugegeben. Der Testansatz beträgt  
15 105  $\mu$ l, wobei 5  $\mu$ l der zu testenden Substanz in 5 %igem DMSO vorgelegt werden.  
Als Transkriptionsmatrize werden 1  $\mu$ g/100 $\mu$ l Ansatz des Plasmides pBESTLuc (Promega, Deutschland) verwendet. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden  
50  $\mu$ l Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2,67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0,1 mM EDTA, 33,3 mM DTT pH 7,8, 270  $\mu$ M CoA, 470  $\mu$ M Luziferin, 530  $\mu$ M ATP) zugegeben, und die  
20 entstehende Biolumineszenz wird für 1 Minute in einem Luminometer gemessen. Als IC<sub>50</sub> wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50 %igen Inhibition der Translation von Firefly Luziferase führt.

### In vitro Transkription-Translation mit *S. aureus* Extrakten

#### Konstruktion eines *S. aureus* Luziferase Reporterplasmids

5 Zur Konstruktion eines Reporterplasmids, welches in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay aus *S. aureus* verwendet werden kann, wird das Plasmid pBESTluc (Promega Corporation, USA) verwendet. Der in diesem Plasmid vor der Firefly Luziferase vorhandene *E. coli tac* Promoter wird gegen den *capA1* Promoter mit entsprechender Shine-Dalgarno Sequence aus *S. aureus* ausgetauscht. Dazu  
10 werden die Primer CAPFor 5'-CGGCC-AAGCTTACTCGGATCCAGAGTTTGCAAATATACAGGGGATTATATATAA TGGAAAACAAGAAAGGAAAATAGGAGGTTTATATGGAAGACGCCA-3' und CAPRev 5'-GTCATCGTCTCGGGAAGACCTG-3' verwendet. Der Primer CAPFor enthält den *capA1* Promotor, die Ribosomenbindestelle und die 5'-Region des  
15 Luziferase Gens. Nach PCR unter Verwendung von pBESTluc als Template kann ein PCR-Produkt isoliert werden, welches das Firefly Luziferase Gen mit dem fusionierten *capA1* Promotor enthält. Dieses wird nach einer Restriktion mit ClaI und HindIII in den ebenfalls mit ClaI und HindIII verdauten Vektor pBESTluc ligiert. Das entstandene Plasmid p1a kann in *E. coli* repliziert werden und als Template im *S.*  
20 *aureus in vitro* Transkriptions-Translations-Test verwendet werden.

#### Herstellung von S30 Extrakten aus *S. aureus*

Sechs Liter BHI Medium werden mit einer 250 ml Übernachtskultur eines *S. aureus* Stammes inokuliert und bei 37°C bis zu einer OD600nm von 2-4 wachsen gelassen.  
25 Die Zellen werden durch Zentrifugation geerntet und in 500 ml kaltem Puffer A (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 14 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 1 M KCl) gewaschen. Nach erneutem Abzentrifugieren werden die Zellen in 250 ml kaltem Puffer A mit 50 mM KCl gewaschen und die erhaltenen Pellets bei -20°C für 60 min eingefroren. Die Pellets werden in 30 bis 60 min auf Eis aufgetaut und bis zu einem  
30 Gesamtvolumen von 99 ml in Puffer B (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 20 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 50 mM KCl) aufgenommen. Je 1,5 ml Lysostaphin (0,8 mg/ml)



in Puffer B werden in 3 vorgekühlte Zentrifugenbecher vorgelegt und mit je 33 ml der Zellsuspension vermischt. Die Proben werden für 45 bis 60 min bei 37°C unter gelegentlichem Schütteln inkubiert, bevor 150 µl einer 0,5 M DTT Lösung zugesetzt werden. Die lysierten Zellen werden bei 30 000 x g 30 min bei 4°C abzentrifugiert.

5 Das Zellpellet wird nach Aufnahme in Puffer B unter den gleichen Bedingungen nochmals zentrifugiert und die gesammelten Überstände werden vereinigt. Die Überstände werden nochmals unter gleichen Bedingungen zentrifugiert und zu den oberen 2/3 des Überstandes werden 0,25 Volumen Puffer C (670 mM Tris-acetat, pH 8,0, 20 mM Mg-acetat, 7 mM Na<sub>3</sub>-Phosphoenolpyruvat, 7 mM DTT, 5,5 mM ATP,

10 70 µM Aminosäuren (complete von Promega), 75 µg Pyruvatkinase (Sigma, Deutschland)/ml gegeben. Die Proben werden für 30 min bei 37°C inkubiert. Die Überstände werden über Nacht bei 4°C gegen 2 l Dialysepuffer (10 mM Tris-acetat, pH 8,0, 14 mM Mg-acetat, 1 mM DTT, 60 mM K-acetat) mit einem Pufferwechsel in einem Dialyseschlauch mit 3500 Da Ausschluss dialysiert. Das Dialysat wird auf

15 eine Proteinkonzentration von etwa 10 mg/ml konzentriert, indem der Dialyseschlauch mit kaltem PEG 8000 Pulver (Sigma, Deutschland) bei 4°C bedeckt wird. Die S30 Extrakte können aliquotiert bei -70°C gelagert werden.

#### Bestimmung der IC<sub>50</sub> im *S. aureus* in vitro Transcriptions-Translations-Assay

20 Die Inhibition der Proteinbiosynthese der Verbindungen kann in einem *in vitro* Transkriptions-Translations-Assay gezeigt werden. Der Assay beruht auf der zellfreien Transkription und Translation von Firefly Luziferase unter Verwendung des Reporterplasmids pla als Template und aus *S. aureus* gewonnenen zellfreien S30 Extrakten. Die Aktivität der entstandenen Luziferase kann durch Lumineszenz-

25 messung nachgewiesen werden.

Die Menge an einzusetzendem S30 Extrakt bzw. Plasmid pla muss für jede Präparation erneut ausgetestet werden, um eine optimale Konzentration im Test zu gewährleisten. 3 µl der zu testenden Substanz gelöst in 5 % DMSO werden in eine

30 MTP vorgelegt. Anschließend werden 10 µl einer geeignet konzentrierten Plasmid-lösung pla zugegeben. Dann werden 46 µl eines Gemisches aus 23 µl Premix

(500 mM K-acetat, 87,5 mM Tris-acetat, pH 8,0, 67,5 mM Ammoniumacetat, 5 mM DTT, 50 µg Folsäure/ml, 87,5 mg PEG 8000/ml, 5 mM ATP, 1,25 mM je NTP, 20 µM je Aminosäure, 50 mM PEP (Na<sub>3</sub>-Salz), 2,5 mM cAMP, 250 µg je *E. coli* tRNA/ml) und 23 µl einer geeigneten Menge *S. aureus* S30 Extrakt zugegeben und  
5 vermisch. Nach Inkubation für 60 min bei 30°C werden 50 µl Luziferinlösung (20 mM Tricine, 2,67 mM MgSO<sub>4</sub>, 0,1 mM EDTA, 33,3 mM DTT pH 7,8, 270 µM CoA, 470 µM Luziferin, 530 µM ATP) und die entstehende Biolumineszenz für 1 min in einem Luminometer gemessen. Als IC<sub>50</sub> wird die Konzentration eines Inhibitors angegeben, die zu einer 50 %igen Inhibition der Translation von Firefly  
10 Luziferase führt.

#### Bestimmung der Minimalen Hemmkonzentration (MHK):

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) ist die minimale Konzentration eines  
15 Antibiotikums, mit der ein Testkeim in seinem Wachstum über 18-24 h inhibiert wird. Die Hemmstoffkonzentration kann dabei nach mikrobiologischen Standardverfahren bestimmt werden (siehe z.B. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard-fifth edition. NCCLS document M7-A5 [ISBN  
20 1-56238-394-9]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2000). Die MHK der erfindungsgemäßen Verbindungen wird im Flüssigdilutionstest im 96er-Mikrotiter-Platten-Maßstab bestimmt. Die Bakterienkeime wurden in einem Minimalmedium (18,5 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5,7 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 9,3 mM NH<sub>4</sub>Cl, 2,8 mM MgSO<sub>4</sub>, 17,1 mM NaCl, 0,033 µg/ml Thiaminhydrochlorid,  
25 1,2 µg/ml Nicotinsäure, 0,003 µg/ml Biotin, 1 % Glucose, 25 µg/ml von jeder proteinogenen Aminosäure mit Ausnahme von Phenylalanin; [H.-P. Kroll; unveröffentlicht]) unter Zusatz von 0,4 % BH Bouillon kultiviert (Testmedium). Im Fall von *Enterococcus faecalis* ICB 27159 wird dem Testmedium hitzeinaktiviertes fötales Kälberserum (FCS; GibcoBRL, Deutschland) in einer Endkonzentration von  
30 10 % zugesetzt. Übernachtskulturen der Testkeime werden auf eine OD<sub>578</sub> von 0,001 (im Falle der Enterokokken auf 0,01) in frisches Testmedium verdünnt und 1:1 mit

Verdünnungen der Testsubstanzen (Verdünnungsstufen 1:2) in Testmedium inkubiert (150 µl Endvolumen). Die Kulturen werden bei 37°C für 18-24 Stunden inkubiert; Enterokokken in Gegenwart von 5 % CO<sub>2</sub>.

- 5 Die jeweils niedrigste Substanzkonzentration, bei der kein sichtbares Bakterienwachstum mehr auftrat, wird als MHK definiert. Die MHK-Werte in µM einiger erfindungsgemäßer Verbindungen gegenüber einer Reihe von Testkeimen sind in der nachstehenden Tabelle beispielhaft aufgeführt. Die Verbindungen zeigen eine abgestufte antibakterielle Wirkung gegen die meisten der Testkeime.

10

**Tabelle A**

Bsp. Nr.	MHK <i>S. aureus</i> 133	MHK <i>S. aureus</i> RN4220	MHK <i>S. aureus</i> 25701	MHK <i>E. faecalis</i> ICB 27159	MHK <i>B. catarrhalis</i> M3	IC <sub>50</sub> <i>E. coli</i> MRE600 Translation	IC <sub>50</sub> <i>S. aureus</i> 133 Translation	IC <sub>50</sub> <i>S. aureus</i> RN4220 Translation
1	3.13	0.4	12.5	1.56	1.56	0.5	0.5-3.0	1.7
2	0.78				6.25	0.2	2.4-4.3	
10	3.1						0.7	

Alle Konzentrationsangaben in µM.

### 15 Systemische Infektion mit *S. aureus* 133

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen kann in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden. Dazu werden die Tiere im Allgemeinen mit einem geeigneten virulenten Keim infiziert und anschließend mit der zu testenden Verbindung, die in einer an das jeweilige Therapie-

20 modell angepassten Formulierung vorliegt, behandelt. Speziell kann die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen in einem Sepsismodell an Mäusen nach Infektion mit *S. aureus* demonstriert werden.

Dazu werden *S. aureus* 133 Zellen über Nacht in BH-Bouillon (Oxoid, Deutschland) angezüchtet. Die Übernachtskultur wurde 1:100 in frische BH-Bouillon verdünnt und für 3 Stunden hochgedreht. Die in der logarithmischen Wachstumsphase befindlichen Bakterien werden abzentrifugiert und 2 x mit gepufferter, physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Danach wird am Photometer (Dr. Lange LP 2W) eine Zellsuspension in Kochsalzlösung mit einer Extinktion von 50 Einheiten eingestellt. Nach einem Verdünnungsschritt (1:15) wird diese Suspension 1:1 mit einer 10 %igen Mucinsuspension gemischt. Von dieser Infektionslösung wird 0,2 ml/20 g Maus i.p. appliziert. Dies entspricht einer Zellzahl von etwa  $1-2 \times 10^6$  Keimen/Maus. Die i.v.-Therapie erfolgt 30 Minuten nach der Infektion. Für den Infektionsversuch werden weibliche CFW1-Mäuse verwendet. Das Überleben der Tiere wird über 6 Tage protokolliert. Das Tiermodell ist so eingestellt, daß unbehandelte Tiere innerhalb von 24 h nach der Infektion versterben.

### C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

5

#### Tablette:

##### Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 2, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

10

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

##### Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

15

#### Oral applizierbare Suspension:

20

##### Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 2, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

25

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

25

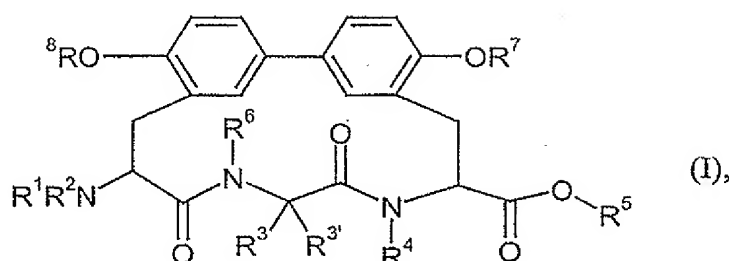
##### Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

30

Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel



worin

$R^1$  gleich Wasserstoff, Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkyl-, carbonyl, Arylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl, Heteroaryl sulfonyl oder ein carbonylgebundener Aminosäurerest ist,

wobei  $R^1$  ausser Wasserstoff substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{1-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy und Carboxyl,

$R^2$  gleich Wasserstoff oder Alkyl ist,

wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{2-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{2-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Amino, Alkylamino und Dialkylamino,

oder

5             $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, der substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{1-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{1-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy-  
10 carbonyl und Aminocarbonyl,

$R^3$  gleich Wasserstoff, Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{3-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt  
15 werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

20 worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{3-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

25 und worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Alkylcarbonyl, Arylcarbonyl, Heteroarylcarbonyl, Heterocyclylcarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Arylaminocarbonyl,  
30 Alkylsulfonyl, Arylsulfonyl, Heterocyclylsulfonyl oder Heteroarylsulfonyl substituiert sein können,

R<sup>3</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

R<sup>4</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

5

R<sup>5</sup> gleich Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl oder ein hydroxyfunktion-gebundener Aminosäurerest ist, wobei R<sup>5</sup> substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten R<sup>5-1</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-1</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl, Trifluor-

10

methoxy, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylamino-carbonyl,

15

worin Alkylamino und Dialkylamino substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten R<sup>5-2</sup>, wobei die Substituenten R<sup>5-2</sup> unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino,

20

R<sup>6</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

R<sup>7</sup> gleich Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, Alkylcarbonyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl ist,

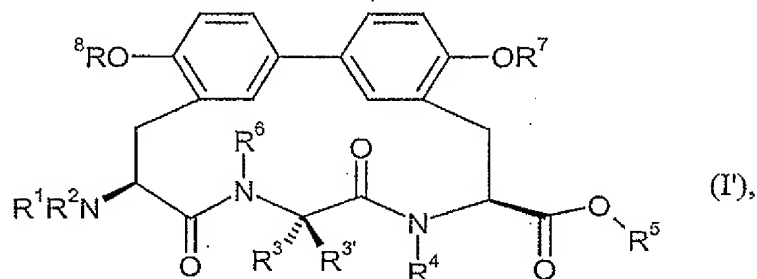
25

R<sup>8</sup> gleich Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist,

oder eines ihrer Salze, ihrer Solvate oder der Solvate ihrer Salze.



2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel



5 entspricht,

worin  $R^1$  bis  $R^8$  die gleiche Bedeutung wie in Formel (I) haben.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass

10

$R^1$  gleich Wasserstoff, Alkyl oder Alkylcarbonyl ist,

$R^2$  gleich Wasserstoff ist,

15

$R^3$  gleich Alkyl oder die Seitengruppe einer Aminosäure ist, worin Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{3-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxy carbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl, Guanidino und Amidino,

20

worin Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl und Heterocyclyl substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{3-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{3-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl und Amino,

25

und worin eine oder mehrere freie Aminogruppen in der Seitengruppe der Aminosäure mit Alkyl substituiert sein können,

5            $R^{3'}$    gleich Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

$R^4$    gleich Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cycloalkyl ist,

$R^5$    gleich Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Heteroaryl oder Heterocyclyl ist,  
10           wobei  $R^5$  substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-1}$ ,  
          wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt  
          werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Alkyl, Trifluormethyl,  
          Trifluormethoxy, Cyano, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyclo-  
          alkyl, Aryl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl,  
15           Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkyl-  
          aminocarbonyl,

          worin Alkylamino und Dialkylamino substituiert sein können mit 0, 1  
20           oder 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig  
          voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus  
          Hydroxy, Amino, Alkoxy, Alkylamino und Dialkylamino,

$R^6$    gleich Wasserstoff ist,

25            $R^7$    gleich Wasserstoff,  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, Alkylcarbonyl oder  $C_3$ - $C_8$ -Cyclo-  
          alkyl ist,

          und

30            $R^8$    gleich Wasserstoff ist.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  gleich Wasserstoff ist,

5  $R^2$  gleich Wasserstoff ist,

$R^3$  gleich Aminocarbonylmethyl, 3-Aminoprop-1-yl, 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 1-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl, 3-Guanidinoprop-1-yl, 2-Aminocarbonyl-ethyl, 2-Hydroxycarbonylethyl, 4-Aminobut-1-yl, Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Aminoethyl, 4-Amino-3-hydroxy-but-1-yl oder (1-Piperidin-3-yl)-methyl ist,

10

$R^{3'}$  gleich Wasserstoff ist,

15  $R^4$  gleich Wasserstoff, Methyl, Ethyl, iso-Propyl oder Cyclopropyl ist,

$R^5$  gleich Alkyl oder C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl ist, wobei  $R^5$  substituiert sein kann mit 0, 1, 2 oder 3 Substituenten  $R^{5-1}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-1}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Alkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cycloalkyl, Hydroxy, Alkoxy, Carboxyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Alkylaminocarbonyl und Dialkylaminocarbonyl,

20

worin Alkylamino und Dialkylamino substituiert sein können mit 0, 1 oder 2 Substituenten  $R^{5-2}$ , wobei die Substituenten  $R^{5-2}$  unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy und Amino,

25

$R^6$  gleich Wasserstoff ist,

30

$R^7$  gleich Wasserstoff ist,

und

$R^8$  gleich Wasserstoff ist.

5

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  gleich Wasserstoff ist,

10

$R^2$  gleich Wasserstoff ist,

$R^3$  gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist,

$R^{3'}$  gleich Wasserstoff ist,

15

$R^4$  gleich Wasserstoff oder Methyl ist,

$R^5$  gleich  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl ist, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino, Hydroxy und Carboxyl,

20

$R^6$  gleich Wasserstoff ist,

$R^7$  gleich Wasserstoff ist,

25

und

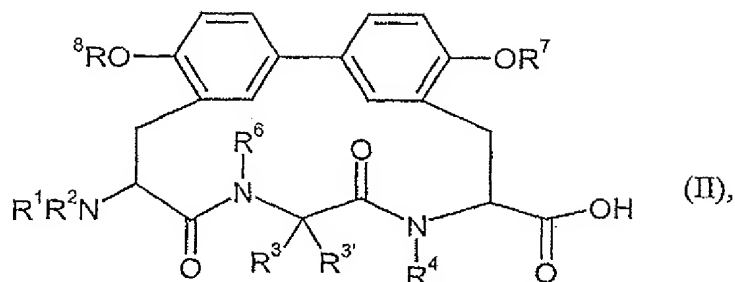
$R^8$  gleich Wasserstoff ist.

30

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

$R^1$  gleich Wasserstoff ist.

- 5
7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2 und 6, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  gleich Wasserstoff ist.
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, 6 und 7, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^3$  gleich 3-Aminoprop-1-yl oder 2-Hydroxy-3-aminoprop-1-yl ist.
- 10
9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^{3'}$  gleich Wasserstoff ist.
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^4$  gleich Wasserstoff oder Methyl.
- 15
11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder 6 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^5$  gleich  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl ist, wobei Alkyl substituiert sein kann mit 0, 1 oder 2 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Amino, Hydroxy und Carboxyl.
- 20
12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 6 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^6$  gleich Wasserstoff ist.
13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 6 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^7$  gleich Wasserstoff ist.
- 25
14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 6 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^8$  gleich Wasserstoff ist.
- 30
15. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



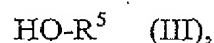
worin

,5

$R^1$  bis  $R^4$  und  $R^6$  bis  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel

10



worin

$R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, umgesetzt wird.

15

16. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

20

17. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder sonstigen Exzipienten.

25

18. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Erkrankungen.

19. Arzneimittel nach Anspruch 17 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von bakteriellen Infektionen.
- 5 20. Verfahren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer antibakteriell wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. ...

PCT/EI- 03/07824

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P31/00 C07D245/06 A61K31/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SCHMIDT, ULRICH ET AL: "Amino acids and peptides. 84. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 24. Total synthesis of the biphenomycins. III. Synthesis of biphenomycin B" SYNTHESIS (1992), (10), 1025-30 , XP001155274 cited in the application Verbindungen 1b und 21 in Schema 2  -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2003

Date of mailing of the international search report

22/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schuemacher, A



## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SCHMIDT, ULRICH ET AL: "Amino acids and peptides. 88. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 26. Total synthesis of the biphenomycins. V. Synthesis of biphenomycin A" SYNTHESIS (1992), (12), 1248-54 , XP001155271 cited in the application Schema 3, Verbindung 23	1-20
Y	CHANG, CONWAY C. ET AL: "LL-AF283 antibiotics, cyclic biphenyl peptides" JOURNAL OF ANTIBIOTICS (1991), 44(6), 674-7 , XP009018534 cited in the application letzter Absatz auf Seite 676	1-20
Y	BROWN, ALLAN G. ET AL: "Application of the Suzuki biphenyl synthesis to the natural products biphenomycin and vancomycin" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999) (1992), (1), 123-30, XP009018532 cited in the application Verbindungen 3, 4 und 34-38	1-20
A	FR 2 801 591 A (AVENTIS PHARMA SA) 1 June 2001 (2001-06-01) page 10, line 17 - line 27; claim 1	1-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/07824

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
**Although Claim 20 relates to a method for treatment of human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.**
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/07824

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
FR 2801591	A	01-06-2001	FR	2801591 A1	01-06-2001
			AU	2180201 A	12-06-2001
			WO	0140198 A2	07-06-2001
<hr/>					

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61P31/00 C07D245/06 A61K31/395		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	SCHMIDT, ULRICH ET AL: "Amino acids and peptides. 84. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 24. Total synthesis of the biphenomycins. III. Synthesis of biphenomycin B" SYNTHESIS (1992), (10), 1025-30 , XP001155274 in der Anmeldung erwähnt Verbindungen 1b und 21 in Schema 2 ----- -/-	1-20
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  8. Oktober 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts  22/10/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Schuemaker, A

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	SCHMIDT, ULRICH ET AL: "Amino acids and peptides. 88. Synthesis of biologically active cyclopeptides. 26. Total synthesis of the biphenomycins. V. Synthesis of biphenomycin A" SYNTHESIS (1992), (12), 1248-54 , XP001155271 in der Anmeldung erwähnt Schema 3, Verbindung 23	1-20
Y	CHANG, CONWAY C. ET AL: "LL-AF283 antibiotics, cyclic biphenyl peptides" JOURNAL OF ANTIBIOTICS (1991), 44(6), 674-7 , XP009018534 in der Anmeldung erwähnt letzter Absatz auf Seite 676	1-20
Y	BROWN, ALLAN G. ET AL: "Application of the Suzuki biphenyl synthesis to the natural products biphenomycin and vancomycin" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999) (1992), (1), 123-30, XP009018532 in der Anmeldung erwähnt Verbindungen 3, 4 und 34-38	1-20
A	FR 2 801 591 A (AVENTIS PHARMA SA) 1. Juni 2001 (2001-06-01) Seite 10, Zeile 17 - Zeile 27; Anspruch 1	1-20

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl Anspruch 20 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/07824

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2801591 A	01-06-2001	FR 2801591 A1	01-06-2001
		AU 2180201 A	12-06-2001
		WO 0140198 A2	07-06-2001
<hr/>			

